THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY
616
R63n
v.5

LIBRARY
UNIVERSITY OF ILLINOIS

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS.

G.-H. ROGER F. WIDAL P.-J. TEISSIER

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : Marcel GARNIER.

Par MM.

ABRAMI, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin des Hôpitaux de Paris.
AGASSE-LAFONT, ancien Chef de clinique médicale à la Faculté de Paris.
APERT, Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.
ARAOZ-ALFARO, Professeur à la Faculté de Médecine de Buenos-Aires.
AUBERTIN (CH.), Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
AVIRAGNET, Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.
AZEVEDO-SODRE, Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Rio-de-Janeiro.
BABONNEIX (L.), Médecin de l'Hôpital de la Charité.
BALTHAZARD, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine.
BARBIER (H.), Médecin de l'Hôpital Hérold.
BAUDOUIN (ALPH.), Prof. agr. à la Fac. de Méd. de Paris, Méd. des Hôpitaux.
BENISTY (ATHANASSIO, Mme), ancien Interne des Hôp. de Paris.
BENOIT (E.-P), Professeur à l'Université de Montréal (Canada).
BENSAUDE (R.), Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.
BEZANÇON (FERNAND), Professeur à la Faculté de Paris, Médecin de l'Hôpital Boucicaut, Membre de l'Académie de Médecine.
BINET, chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.
BLAIZOT (L.), de l'Institut Pasteur de Tunis.
BORY, ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Paris.
BOURGEOIS (H.), Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
BOURGUIGNON, chef de Laboratoire d'Electro-Radiothérapie de la Salpêtrière.
BRUMPT (E.), Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine.
BRUN (DE), Professeur à la Faculté de Médecine de Beyrouth.
CALMETTE (A.), Sous-Directeur de l'Institut Pasteur, Membre correspondant de l'Acad. des Sciences, Membre de l'Acad. de Médecine.
CAMUS (JEAN), Prof. agrégé à la Fac. de Paris, Médecin des Hôpitaux.
CAUSSADE (LOUIS), Prof. agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
CHABROL, anc. Chef de Clinique méd. à la Fac. de Paris, Méd. des Hôpitaux.
CHATELIN, Chef de Clinique des maladies nerveuses à la Fac. de Paris.
CHIRAY (M.), Prof. agr. à la Fac. de Méd. de Paris, Méd. des Hôpitaux.

Pr. 116. Novembre 1922.

Christiansen (Viggo), Professeur, Médecin de l'Hôpital royal du Danemark, Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Claude (H.), Prof. de Clinique des Maladies mentales à la Fac. de Paris, Médecin des Hôpitaux.

Clerc (A.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

Comte (A.), Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Courcoux (A.), Médecin de l'Hôpital Andral.

Courmont (Paul), Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

Crendiropoulo, du Laboratoire quarantenaire d'Alexandrie (Egypte).

Crouzon (O.), Médecin des Hôpitaux de Paris.

Darré, Médecin des Hôpitaux de Paris.

Dejerine (M^me^), ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Demanche (R.), ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Dévé, Professeur à l'Ecole de Médecine de Rouen.

Dopter, Médecin principal de 1^re^ classe, Professeur au Val-de-Grâce, Membre de l'Académie de Médecine.

Dufourt (A.), chef de Clinique médicale de la Faculté de Lyon.

Dupré (E.), Professeur à la Faculté de Paris, Médecin des Hôpitaux.

Duvoir, Prof. agrégé à la Fac. de Méd. de Paris, Méd. des Hôpitaux.

Esmein, Médecin des Hôpitaux de Paris.

Ferré, Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Foix, Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

Froment, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon.

Garcin, Médecin-major de 1^re^ classe.

Garnier (M.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

Gauckler, ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Gaultier (René), ancien Chef de Clinique médicale à la Fac. de Paris.

Gougerot (H.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin des Hôpitaux.

Goyet, Chef de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Lyon.

Guiart, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

Guillain (G.), Professeur agrégé à la Faculté de Paris, Médecin de la Charité, Membre de l'Académie de Médecine.

Guilleminot, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Halbron (P.), Médecin des Hôpitaux de Paris.

Harvier, Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

Haskovec (Lad.), Prof. de Neuropathologie à la Fac. de Méd. de Prague.

Hautant (A.) Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux.

Heuyer (Georges), chef de clinique à la Faculté de Paris.

Hudelo, Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Hutinel, Professeur honoraire de Clinique infantile à la Fac. de Paris, Médecin des Hôpitaux, Membre de l'Académie de Médecine.

Janowski (W.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Varsovie, Médecin de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (Varsovie).

De Jong (I.), Médecin des Hôpitaux de Paris.

Josué (O.), Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Joyeux (Ch.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Klippel, Médecin de l'Hôpital Tenon.

Laederich, Médecin des Hôpitaux de Paris.

LANGERON (M.), Chef des travaux de Parasitologie à la Faculté de Paris.

LANGLOIS (J.-P.), Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine.

LAPERSONNE (DE), Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine.

LE GENDRE (P.), Membre de l'Académie de Médecine, Médecin hon. des Hôpitaux de Paris.

LEGRY, Professeur agr. à la Faculté de Paris, Médecin de la Charité, Membre de l'Académie de Médecine.

LEMIERRE, Professeur agrégé à la Faculté de Paris, Médecin de l'Hôpital Andral.

LE NOIR, Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

LÉPINE (J.), Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

LÉRI (ANDRÉ), Prof. agrégé à la Fac. de Paris, Méd. des Hôpitaux.

LESNÉ, Médecin de l'Hôpital Trousseau.

LETULLE (M.), Professeur à la Faculté de Paris, Médecin honoraire des Hôpitaux, Membre de l'Académie de Médecine.

LÉVY-VALENSI, ancien Chef de Clinique à la Fac. de Méd. de Paris, Médecin des Hôpitaux.

LHERMITTE, ancien Chef de Laboratoire à la Faculté de Paris.

LIAN (CAMILLE), Médecin des Hôpitaux de Paris.

LOGRE (J.-B.), Médecin-chef adjoint de l'Infirmerie spéciale de la Préfecture de Police.

LONDE (PAUL), ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

LUTEMBACHER, ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Paris.

MACAIGNE, Professeur agrégé à la Faculté de Paris, Médecin de l'Hôpital Tenon.

MARCHAND, Médecin en chef de la Maison nationale de santé.

MARIE (PIERRE), Professeur de Clinique des Maladies nerveuses à la Fac. de Paris, Méd. de la Salpêtrière, Membre de l'Acad. de Méd.

MARIE (P.-LOUIS), ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

MARINESCO, Professeur à la Faculté de Médecine de Bucarest.

MAY (ETIENNE), Chef de Clinique médicale à la Fac. de Méd. de Paris.

MEIGE (H.), secrétaire général de la Société de Neurologie.

MÉNARD, ancien Interne, médaille d'or des Hôpitaux de Paris.

MENETRIER, Professeur à la Faculté de Paris, Médecin de l'Hôtel-Dieu, Membre de l'Académie de Médecine.

MIGNOT (ROGER), Médecin en chef de l'Asile de Charenton.

MONIER-VINARD, Médecin des Hôpitaux de Paris.

NICOLAS, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

NICOLLE (CHARLES), Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis.

NOBÉCOURT, Professeur de Clinique infantile à la Faculté de Paris, Médecin des Hôpitaux.

PAGNIEZ, Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

PAISSEAU, Médecin des Hôpitaux de Paris.

PARISOT (JACQUES), Prof. agrégé à la Faculté de Méd. de Nancy.

PARMENTIER, Médecin de l'Hôtel-Dieu.

PASCAL (M^lle), Médecin en Chef des Asiles publics d'aliénés.

PASTEUR VALLERY-RADOT, Médecin des Hôpitaux de Paris.

PERRIN, Professeur à l'École de Médecine de Marseille.

PERRONCITO (ALDO), Prof. de Pathologie gén. à l'Université de Cagliari (Italie).

Perroncito (E.), Professeur à l'Université de Turin (Italie).
Petren, Prof. de Clinique médicale à l'Université de Lund (Suède).
Pierret, Chef de clinique adjoint à la Faculté de Paris.
Pinard (Marcel), Médecin des Hôpitaux de Paris.
Ramond (L.), Médecin des Hôpitaux de Paris.
Ravaut (P.), Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
Renault (Jules), Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
Rénon (L.), Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'Hôpital Necker, Membre de l'Académie de Médecine.
Ribadeau-Dumas (L.), Médecin de la Maternité.
Rieux, Professeur agrégé au Val-de-Grâce, médecin-major de 1re classe de l'armée.
Rivet, Médecin des Hôpitaux de Paris.
Roger (G.-H.), Doyen de la Faculté de Paris, Membre de l'Académie de Médecine, Médecin de l'Hôtel-Dieu.
Roussy, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Ruffer, Président du Conseil sanitaire, maritime et quarantenaire d'Égypte, à Alexandrie.
Sacquépée, Médecin principal de 1re classe, Prof. au Val-de-Grâce.
Sézary, Médecin des Hôpitaux de Paris.
Sicard (J.-A.), Professeur agrégé de la Faculté de Paris, Médecin de l'Hôpital Necker.
Souques, Médecin de la Salpêtrière, membre de l'Acad. de Médecine.
Spillmann (L.), Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.
Stévenin, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Strong (Richard, P.), Professeur de Médecine Tropicale à la Faculté de Médecine de l'Université de Harward (E. U.).
Tanon, Professeur agrégé à la Faculté de Paris.
Teissier (J.), Professeur de clinique médicale à la Faculté de Lyon, Associé national de l'Académie de Médecine.
Teissier (Pierre-J.), Professeur de Clinique des Maladies contagieuses à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine
Thibaut, ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Thomas (André), Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph, à Paris.
Tinel, ancien chef de Clinique à la Faculté de Paris, Médecin des Hôpitaux.
Trémolières (F.), Médecin de l'Hôpital Beaujon.
Triboulet (H.), Médecin des Hôpitaux de Paris.
Veillon, Médecin de l'Hôpital Pasteur, à Paris.
Villaret (Maurice), Professeur agrégé à la Faculté de Paris, Médecin des Hôpitaux.
Vincent, Médecin inspecteur général de l'armée, Membre de l'Académie de Médecine.
Weil (A.), ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Weil (P.-Emile), Médecin de l'Hôpital Tenon.
Weil (M.-P.), Médecin des Hôpitaux de Paris.
Weill-Hallé (B.), Médecin de l'Hôpital de la Charité.
Widal (Fernand), Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Paris, Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine.
Wolf (Maurice), Chef de Clinique à la Faculté de Paris.

Plan du

Nouveau Traité de Médecine

FASCICULE I. — ***Maladies infectieuses***. — L'Infection, par G.-H. Roger. — Les Septicémies, par E. Sacquépée. — Streptococcies, par G.-H. Roger. — Érysipèle, par G.-H. Roger. — Pneumococcie et Pneumonie, par P. Menetrier et H. Stévenin. — Staphylococcie, Infections à Tétragènes, Entérococcie, Infections à Cocco-bacille de Pfeiffer, à Diplobacille de Friedländer, Psittacose, Infections à Proteus, par M. Macaigne. — Infections putrides, par A. Veillon. — Méningococcie, par Ch. Dopter. — Gonococcie, par M. Hudelo.

1 *vol. gr. in*-8° *de* 482 *pages avec* 55 *figures dans le texte et* 3 *planches en couleurs*. . . . . 35 fr.

FASCICULE II. — ***Maladies infectieuses*** (suite). — Fièvre scarlatine, par P.-J. Teissier et Duvoir. — Rougeole, Rubéole, Variole, Varicelle, par P.-J. Teissier. — Vaccin, par P.-J. Teissier et Tanon. — Fièvre herpétique, Zona, par P. Ravaut. — Fièvre aphteuse, par Ménard. — Suette miliaire, par J. Renault. — Charbon, par G.-H. Roger. — Typhus exanthématique, par Ch. Nicolle et E. Conseil. — Coqueluche, par Londe. — Oreillons, par P.-J. Teissier et Esmein. — Diphtérie, par Aviragnet, Weill-Hallé et P.-L. Marie. — Tétanos, par J. Camus et J.-J. Gournay. — Rhumatisme articulaire aigu, par Barbier. — Fièvre de pappataci, Dengue, par de Brun.

1 *vol. gr. in*-8° *de* 766 *pages avec* 89 *figures dans le texte et* 8 *planches en couleurs*. . . . . 50 fr.

FASCICULE III. — ***Maladies infectieuses*** (suite). — Fièvre typhoïde, Fièvres paratyphoïdes, Colibacillose, par F. Widal, Lemierre et Abrami. — Dysenteries, par Dopter. — Choléra, par Ruffer et Crendiropoulo. — Botulisme et Fièvre de Malte, par Sacquépée. — Fièvre des tranchées, par Strong. — Grippe, par Menetrier et Stévenin. — Peste, par Sacquépée et Garcin. — Fièvre jaune, par Azevedo Sodre.

1 *vol. gr. in*-8° *de* 556 *pages avec* 62 *figures*, 4 *pl. en couleurs*. 40 fr.

FASCICULE IV. — ***Maladies infectieuses et parasitaires***. — Maladie de Heine-Medin, par Dopter. — Encéphalite léthargique, par May. — La Rage, par Ferré. — La Tuberculose, par G.-H. Roger. — Septicémie tuberculeuse, par P. Courmont. — Les Pseudo-Tuberculoses, par G.-H. Roger. — Morve, par P. Courmont et A. Dufourt. — Lèpre, par L. Perrin. — Verruga, par Guiart. — Actinomycose, Aspergillose, par Laederich. — Mycétomes, Les Oosporoses, Les

Sporotrichoses, Les Blastomycoses, par LANGERON. — Spirochétoses en général, par BRUMPT.— Syphilis, par NICOLAS.

1 *vol. gr. in-8° de 709 pages avec 134 figures dans le texte et 5 planches en couleurs.* . . . . . **40 fr.**

FASCICULE V. — ***Maladies infectieuses et parasitaires (fin).*** — ***Cancer.*** — Chancre simple, Granulome des organes génitaux, par DEMANCHE. — Goundou. — Pian et Bouba, par JOYEUX. — Fièvres récurrentes, par CH. NICOLLE et BLAIZOT. — Sodoku, par THIBAUT. — Paludisme. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique, par VINCENT et RIEUX. — Kala-Azar. — Bouton d'Orient, par CH. NICOLLE. — Trichinose, par JOYEUX. — Filariose. — Strongylose. — Distomatose. — Coccidiose. — Sarcosporidiose, par GUIART. — Echinococcose. — Cysticercose, par DÉVÉ. — Trypanosomoses humaines. — Bilharzioses, par BRUMPT. — **Cancer**, par G. ROUSSY et M. WOLF.

1 *vol. gr. in-8° de 740 pages avec 335 figures dans le texte et 4 planches en couleurs.* . . . . . **50 fr.**

FASCICULE VI. — ***Intoxications.*** — Intoxications en général, par G.-H. ROGER. — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, l'étain, le zinc, par MARCEL PINARD. — Phosphorisme, Arsenicisme, Hydrargyrisme, Intoxications par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures, par BALTHAZARD. — Intoxication par l'acide picrique, par GARNIER. — Intoxication par les gaz de guerre, par CLERC et L. RAMOND. — Alcoolisme, par TRIBOULET et MIGNOT. — Caféisme, théisme, intoxication par le Kawa, par RÉNON. — Intoxications par l'opium et ses dérivés, la cocaïne, le chanvre indien, l'éther, par DUPRÉ et J.-B. LOGRE. — Tabagisme par RÉNON. — Intoxications diverses, par THIBAUT. — Intoxications alimentaires, par SACQUÉPÉE. — Int. par les champignons, par LANGERON.

1 *vol. gr. in-8° de 506 pages avec 23 figures dans le texte et 3 planches en couleurs.* . . . . . **35 fr.**

FASCICULE VII. — ***Avitaminoses.*** — ***Maladies par agents physiques.*** — ***Troubles de la nutrition.*** — Vitamines et Avitaminoses, par G.-H. ROGER. — Scorbut, par E.-P. BENOIT. — Scorbut infantile, par ARAOZ ALFARO. — Pellagre, par A. PERRONCITO. — Béribéri, par SACQUÉPÉE. — Envenimation, par A. CALMETTE. — Maladies déterminées par l'Anaphylaxie, par PAGNIEZ. — Maladie du sérum, par PAUL COURMONT. — Maladies par agents physiques, par LANGLOIS et L. BINET. — Troubles de la nutrition, par LE GENDRE.

1 *vol. gr. in-8° de 522 pages avec 32 figures dans le texte.* . . . **35 fr.**

FASCICULE VIII. — ***Pathologie des glandes endocrines.*** — ***Troubles du développement.*** — Troubles du développement général, par PAGNIEZ. — Pathologie de l'hypophyse, par SÉZARY. — Acromégalie, par SOUQUES. — Pathologie de la glande pinéale, par SÉZARY — Pathologie de la glande thyroïde, par APERT. — Myxœdème et goitre exophtalmique, par SOUQUES. — Pathologie des parathyroïdes, par HARVIER. — Pathologie du thymus par BORY. —

Pathologie des capsules surrénales, par Josué. — Insuffisance testiculaire et ovarienne, par Apert. — Syndromes pluriglandulaires, par Claude et Baudouin. . . . . (*sous presse*).

FASCICULE IX. — ***Pathologie des Organes hématopoïétiques, du Système lymphatique et du Sang***, par Aubertin, Clerc, Pagniez et P.-E. Weill.

FASCICULE X. — ***Pathologie de l'Appareil circulatoire*** (***Cœur, Vaisseaux***). — Pathologie du cœur, par P.-J. Teissier, Esmein, Lian, Lutenbacher, Pierret. — Pathologie du système artériel, par Legry et A. Courcoux. — Aortites, anévrisme de l'aorte, par J. Teissier et Goyet. — Pathologie du système veineux, par Legry et A. Courcoux.

FASCICULE XI. — ***Pathologie de l'Appareil respiratoire*** (***Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons***). — Sémiologie de l'appareil respiratoire, par F. Bezançon et I. de Jong. — Pathologie du nez et du larynx, par Bourgeois. — Pathologie de la trachée et des bronches, asthme, par F. Bezançon et I. de Jong. — Bronchopneumonie, par Hutinel et Paisseau. — Pneumonoconioses, Syphilis pulmonaire ; et autres affections du poumon, par Harvier. — Kystes hydatiques du poumon et de la plèvre, Cancer pleuropulmonaire, par Ribadeau-Dumas . . . . . (*sous presse*).

FASCICULE XII. — ***Pathologie de l'Appareil respiratoire*** (suite). — Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires, par M. Letulle et Halbron. — Pathologie de la plèvre, par Harvier et M. Pinard. — Pathologie du médiastin et adénopathies trachéo-bronchiques, par Ribadeau-Dumas . . . . . (*sous presse*).

FASCICULE XIII. — ***Path. de l'App. digestif*** (***Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac***). — Path. de la bouche et du pharynx, par Babonneix et Darré. — Path. de l'œsophage, par R. Bensaude et Rivet. — Path. de l'estomac, par Le Noir et Agasse-Lafont. (*sous presse*).

FASCICULE XIV. — ***Path. de l'Appareil digestif*** (***Intestin***). — Path. de l'intestin, par Trémolières et Louis Caussade. — Path. gastro-intestinale des Nourrissons, par Nobécourt. — Vers, par Joyeux. — Ankylostomiase, par E. Perroncito. — Examen des fèces, par Gaultier. — Path. du rectum, par R. Bensaude . . . . . (*sous presse*).

FASCICULE XV. — ***Pathologie des Glandes salivaires, Pancréas et Péritoine***. — Pathologie des glandes salivaires et du pancréas, par Parmentier et Chabrol. — Affections chroniques du péritoine, par Macaigne. — Affections aiguës du péritoine, par Londe. — Kystes hydatiques du péritoine, par Dévé. . . . . (*sous presse*).

FASCICULE XVI. — ***Pathologie du Foie***. — Affections du foie, par M. Garnier, M. Villaret et M. Chiray. — Abcès du foie, par Dopter. — Syphilis hépatique, par Legry. — Kystes hydatiques du foie, par Dévé. — Ictères, par F. Widal, Lemierre et Abrami.

FASCICULE XVII. — ***Path. des Reins.*** — Affec. des reins, par F. Widal, Lemierre, Pasteur Vallery-Radot et André Weill. — Hémoglobinurie, par Widal et Abrami. — Lipurie, par Pierret.

FASCICULE XVIII. — ***Path. du Système nerveux*** (***Sémiologie g[le]***). — Coma et apoplexie, par Janowski. — Céphalée, par Lévy-Valensi. — Vertiges, par Petren. — Troubles du sommeil; Troubles psychiques, par Logre et M[lle] Pascal. — Aphasies, par Pierre Marie et Foix. — Troubles de l'élocution par Meige. — Troubles de la Motilité, par Klippel, Monier-Vinard et M.-P. Weill; Lévy-Valensi. — Troubles de la Tonicité, par M[me] Athanassio-Benisty; Haskowec. — Troubles des réactions électriques, par Guilleminot; Bourguignon. — Troubles de la réflectivité, par Foix; Thomas. — Troubles de la sensibilité, par M[me] Dejerine et Gauckler. — Troubles sensoriels, par de Lapersonne; Hautant. — Liquide céphalo-rachidien, par Sicard.

FASCICULE XIX. — ***Pathologie du Système nerveux*** (***Cerveau et Cervelet***). — Hémiplégie, Épilepsie jacksonienne, par Klippel, Monier-Vinard et M.-P. Weill. — Hémianesthésie, par Roussy. — Hémianopsie, par A. Weill. — Topographie cranio-encéphalique, par Lévy-Valensi. — Syndromes corticaux, par Lévy-Valensi. — Syndromes sous-corticaux, par Klippel et Lhermitte. — Traumatismes, par Marchand. — Infections, Troubles circulatoires, par Comte; Klippel. — Tumeurs cérébrales, Parasites, par Roussy. — Syphilis cérébrale, par Gougerot. — Paralysie générale, par Lépine. — Agénésies. Encéphalopathies infantiles, par Lévy-Valensi. — Pathologie du cervelet, par A. Thomas. — Syndromes labyrinthiques, par Hautant.

FASCICULE XX. — ***Path. du Système nerveux*** (***Bulbe, Nerfs craniens, Méninges, moelle***). — Path. des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe, par Guillain. — Path. des nerfs craniens, par Froment. — Pathologie des méninges, par Sicard. — Pathologie de la moelle, par Léri, Crouzon, Foix, Chatelin.

FASCICULE XXI. — ***Path. du Système nerveux*** (***Nerfs, Sympathique, Névroses***). — Névralgies, Syndromes radiculaires, Blessures des nerfs, Névrites, Poly-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona, par Tinel. — Les syndromes sympathiques, par Chiray. — Troubles vaso-moteurs, par Parisot. — Troubles trophiques, par Sézary et Heuyer; Marinesco. — Troubles viscéraux d'origine nerveuse, par Sézary et Heuyer. — Troubles thermiques d'origine nerveuse, par Lévy-Valensi. — Migraine, par V. Christiansen. — Névroses, Dyskinésies, par Klippel, Monier-Vinard, M.-P. Weill. — Maladies familiales du système nerveux, par Crouzon.

FASCICULE XXII (*et dernier*). — ***Pathologie des Muscles, Os et Articulations.*** — Affections des muscles, par Thiers. — Pathologie des os, par Léri et Crouzon. — Rachitisme et Ostéomalacie, par Spillmann. — Achondroplasie, par Souques. — Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques, Syphilis et tuberculose articulaires, par Lesné. — Rhumatisme chronique, par Marinesco.

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

Fascicule V

G.H.ROGER – FERNAND WIDAL – P.J.TEISSIER
SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : M.GARNIER

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

FASCICULE V

Maladies Infectieuses
et parasitaires (*fin*).

Chancre simple. — Granulome des organes génitaux (R. DEMANCHE). — Goundou. — Pian et Bouba (CH. JOYEUX). — Fièvres récurrentes (CH. NICOLLE et L. BLAIZOT). — Sodoku (D. THIBAUT). — Paludisme. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique (H. VINCENT et J. RIEUX). — Kala Azar. — Bouton d'Orient (CH. NICOLLE). — Trichinose (CH. JOYEUX). — Filariose. — Strongylose. — Distomatose. — Coccidiose. — Sarcosporidiose (JEAN GUIART). — Echinococcose. — Cysticercose (F. DÉVÉ). — Les Trypanosomoses humaines. — Les Bilharzioses (E. BRUMPT).

Le Cancer

Étude biologique, anatomique, clinique, expérimentale et thérapeutique (G. ROUSSY et MAURICE WOLF).

MASSON ET CIE, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e^)
1922

Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays.

Copyright 1922 by Masson et Cie

616
R63n
v. 5

CHANCRE SIMPLE

Par R. DEMANCHE

Ancien interne des hôpitaux de Paris.

Le *chancre simple*, ou *chancrelle* (Diday), est une lésion spécifique, locale, produite par l'inoculation aux téguments du strepto-bacille de Ducrey, et caractérisée par une ulcération de la peau ou des muqueuses qui pénètre jusque dans l'épaisseur du derme. L'infection, justifiant son nom de chancre simple, reste toujours localisée au point d'inoculation et au territoire lymphatico-ganglionnaire correspondant. Souvent, mais non toujours, sa base reste souple, d'où la dénomination de *chancre mou*, qu'on lui donne fréquemment, mais qu'il est préférable de ne pas conserver à cause de l'inconstance de ce caractère.

Connue dès l'antiquité, la chancrelle fut confondue, lors de la grande épidémie de syphilis de 1495, avec la syphilis, l'herpès, la blennorragie même, sous le terme générique de vérole. Malgré les tentatives de différenciation de Swediaur (1784) et de Hunter (1786), c'est seulement Bassereau (1852) qui la distingua nettement du chancre syphilitique; Ricord, Clerc (1855) et A. Fournier confirmèrent cette distinction et opposèrent les deux lésions l'une à l'autre en montrant que la première était auto-inoculable à l'inverse de la seconde. Cependant, dès 1838, Rollet [1], de Lyon, établissait l'existence de *chancres mixtes*, résultant de l'inoculation simultanée des deux virus. En 1889, Ducrey [2], de Naples, découvrit l'agent pathogène du chancre simple sous la forme d'un bacille que Krefting [3], puis Unna [4] étudièrent après lui et dont Ch. Nicolle [5] établit la spécificité en reproduisant expérimentalement le chancre simple chez le singe (1899). Lenglet [6] (1898), Bezançon [7], Griffon et Le Sourd (1900) réussirent à cultiver le bacille de Ducrey.

ÉTIOLOGIE

Affection contagieuse, le chancre simple naît d'un autre chancre simple, le plus souvent par contact immédiat au cours des rapports sexuels, quel-

1. Rollet. Mémoire de Laroyenne, in *Annuaire lyonnais de la syphilis et des maladies de la peau*. Lyon, 1859. — *Recherches cliniques et expérimentales sur la syphilis, le chancre simple et la blennorragie*. Paris, 1861. — *Traité des maladies vénériennes*. Paris, Masson, 1869.

2. Ducrey. Recherches expérimentales sur la nature intime du principe contagieux du chancre mou. *Congrès international de dermatologie*. Paris, 1889.

3. Krefting. *Arch. f. Dermat.*, 1892.

4. Unna. Le strepto-bacille de l'ulcère mou. *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, 1892, t. XIV et 1895, t. XXI.

5. Ch. Nicolle. Recherches sur le chancre mou. *Th. de Paris*, 1893. Reproduction expérimentale du chancre mou chez le singe. *La Presse Médicale*, 4 novembre 1899, n° 88, p. 265.

6. Lenglet. Culture pure du bacille de Ducrey. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 novembre 1898 et *Bulletin Médical*, 1898, p. 1051.

7. F. Bezançon, V. Griffon et L. Le Sourd. Culture du microbe du chancre mou. *La Presse Médicale*, 12 décembre 1900, n° 102, p. 585.

527354

R. Demanche.

quefois par transport du pus par les doigts, les objets de toilette ou de pansement. Il est indéfiniment inoculable au sujet qui en est atteint et cette inoculation se produit souvent spontanément au voisinage immédiat de la lésion primitive ou à distance.

Les excoriations de la peau, folliculites suppurées, sillons de gale, lésions de grattage, simple macération des téguments, la malpropreté, l'incurie favorisent le développement du chancre simple. On l'observe surtout dans les milieux ouvriers et chez les prostituées de bas étage.

Sa fréquence, par rapport à celle des autres affections vénériennes, tend à diminuer. D'après une statistique de Mauriac [1], elle était de 12,7 pour 100 en 1869-1870, et de 5,5 pour 100 en 1874-1875. A la consultation de l'hôpital Cochin-annexe, dans le service de notre maître, M. Queyrat, nous n'avons trouvé de l'année 1899 à l'année 1915, sur un total de 44 000 consultants, que 517 chancres simples, soit 1,18 pour 100.

BACTÉRIOLOGIE

Le bacille de Ducrey est un bacille court, de 0 μ 50 de largeur sur 1 μ 50 à 2 μ de longueur, à extrémités arrondies, parfois un peu étranglé à sa partie moyenne. Il se colore bien par les couleurs d'aniline, mais se décolore par la méthode de Gram; il prend plus fortement la coloration par ses extrémités, le centre restant quelquefois clair, ce qui lui donne un aspect en navette. Les bacilles sont surtout abondants à la périphérie de l'ulcération chancrelleuse, sous le bord décollé qui la limite. C'est en ce point qu'il faut prélever un peu de pus pour les rechercher au microscope. Le frottis sur lame devra être fait avec précaution pour ne pas détruire le groupement caractéristique des bacilles; on colorera avec une couleur d'aniline quelconque, de préférence avec le mélange suivant, recommandé par Pick et Jacobsohn (Queyrat), et qu'on laissera agir pendant 10 minutes :

Solution de fuchsine de Ziehl.	X gouttes.
Solution de bleu de méthylène à 1 %.	VIII —
Eau distillée.	20 c. c.

Les bacilles sont quelquefois englobés dans les cellules de pus; le plus souvent ils sont libres, tantôt disséminés, tantôt formant des chaînettes isolées, tantôt groupés en un faisceau de chaînettes de 3 à 5 et 10 éléments, réunies à l'une de leurs extrémités, s'écartant en éventail à l'autre extrémité; ce dernier aspect est tout à fait caractéristique.

Le bacille de Ducrey est donc un *strepto-bacille*. Dans certains cas cependant il se présente sous la forme coccienne (Queyrat). A la surface du chancre, il est d'ordinaire associé aux divers saprophytes de la peau. Dans les tissus les bacilles sont disposés en faisceaux de longues chaînettes qui s'enfoncent profondément entre les fibres du tissu conjonctif et les cellules.

Le bacille de Ducrey ne se développe pas sur les milieux ordinaires. Lenglet a réussi à le cultiver en utilisant les produits de digestion des

1. Ch. Mauriac. Rareté actuelle du chancre simple. Paris, Delahaye, 1865.

éléments protéiques de la peau humaine par des ferments solubles. Mais c'est Bezançon, Griffon et Le Sourd qui ont fait entrer la culture du bacille du chancre simple dans la pratique bactériologique, en employant le sang de lapin gélosé, ou le sérum de lapin non coagulé. Le bacille est aérobie et pousse à $+37^{0}$. Au bout de 24 heures, on obtient, sur la gélose au sang, « des colonies arrondies, saillantes, brillantes qui atteignent leur complet développement en 48 heures et sont alors opaques grisâtres, larges de 1 à 2 millimètres » ; les colonies ne sont pas adhérentes à la gélose, mais glissent à sa surface sans se laisser dissocier; la culture est abondante aussi dans le liquide de condensation. Les repiquages donnent des colonies plus nombreuses encore, mais jamais confluentes, sans que le bacille perde sa virulence. Il conserve sa vitalité pendant 3 semaines. Sur les milieux liquides (sérum de lapin), il se produit un trouble léger avec quelques flocons; la culture est moins riche, et la vitalité du microbe moins longue. Dans les colonies développées sur gélose au sang, les bacilles sont isolés ou groupés en amas ou en courtes chaînettes; dans les milieux liquides, ils sont grêles, et forment de très longues chaînettes enchevêtrées. L'inoculation à l'homme de ces cultures a reproduit des chancres simples typiques.

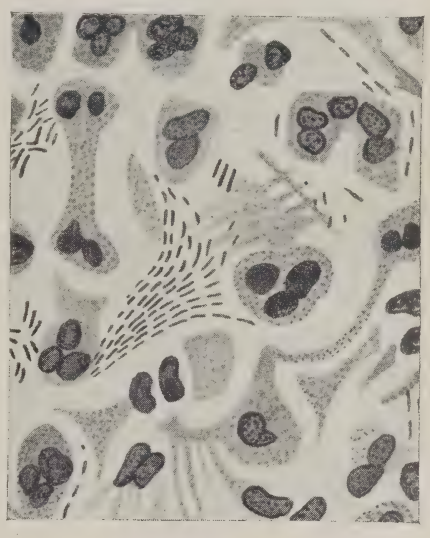


Fig. 1.

Le pus chancrelleux conserve longtemps sa virulence à l'abri de l'air (17 jours, Ricord); il la garde également bien dans l'urine, le mucus vaginal, l'eau. Elle est détruite par la dessiccation à la température ordinaire en 24 à 36 heures, par le chauffage à $+42^{0}$ en 1 heure (Aubert); elle résiste au refroidissement à -16^{0} (Jullien); les antiseptiques faibles, les bases, et les acides la font disparaître.

Les animaux de laboratoire sont réfractaires à l'inoculation du chancre simple. Ch. Nicolle a réussi le premier à le reproduire chez le singe, par inoculation de pus humain, et aussi à faire des passages de singe à singe. Thibierge, Ravaut et Le Sourd (1) ont répété ces expériences, et montré que le point d'élection pour ces inoculations est le bord de la paupière. Gravagna (2) a obtenu aussi des chancrelles chez le singe et le lapin. Il faut noter que le singe n'est pas indéfiniment réinoculable en un même point; mais peut-être cette immunité locale n'est-elle qu'apparente, et due seulement à la sclérose cicatricielle de la paupière trop souvent inoculée.

1. Thibierge, Ravaut et Le Sourd. Chancre simple expérimental de la paupière chez le singe. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 2 juin 1905, t. XXII, p. 472.

2. Gravagna. Culture du bacille du chancre mou. *Giornale ital. delle malattie veneree e della pelb*, 1907, VI, p. 657.

R. Demanche.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE[1]

Le chancre simple est caractérisé par une ulcération destructive de l'épiderme qui est sectionné, de la couche papillaire et de la partie superficielle du derme, à la différence du chancre induré dans lequel le corps papillaire n'est pour ainsi dire jamais détruit (Cornil).

La lésion initiale consiste dans une infiltration de cellules de pus, disposées en traînées qui traversent le derme et forment sous l'épiderme une vésico-pustule très riche en strepto-bacilles. Tout autour l'épiderme est envahi par les cellules migratrices et prolifère. Les vaisseaux sanguins sont dilatés. Il se forme ainsi un nodule plasmatique pénétrant jusqu'à l'hypoderme.

Plus tard, l'épiderme se détache, laissant une ulcération à bords coupés net et décollés. Le fond, tapissé par une couche de pus riche en strepto-bacilles et recouverte elle-même par des détritus granuleux, est raviné par de nombreux sillons remplis de leucocytes morts et de chaînettes de bacilles; il est constitué par un infiltrat très dense de cellules plasmatiques qui se continue dans les parties sous-jacentes du derme, en dissociant sa trame conjonctivo-élastique; celle-ci se mortifie et s'élimine, le processus ulcératif résultant d'une sorte de digestion des tissus par le parasite. Les vaisseaux sanguins, très dilatés, présentent des lésions d'endo-péri-vascularite intense, qui expliquent leur grande fragilité. Les lymphatiques sont aussi dilatés.

SYMPTOMATOLOGIE

Le chancre simple n'a pour ainsi dire pas d'incubation; quoique, en général, ce ne soit que le 4e ou 5e jour après le coït infectant qu'il se manifeste par une plaie capable d'attirer l'attention du malade, la réaction dermique locale commence en réalité dès le moment de l'inoculation. C'est sur les inoculations expérimentales que l'on peut en suivre le mieux les premiers stades. Au bout de 24 heures, apparaît autour de la piqûre une petite tache érythémateuse; dès le 2e jour l'épiderme se soulève; puis il se forme une vésico-pustule, et le 3e ou le 4e jour l'ulcération est constituée avec son aspect caractéristique; elle ne fait ensuite que s'étendre en surface.

C'est une *ulcération arrondie ou ovalaire*, de forme assez régulière, de dimensions variables, atteignant rapidement la taille d'une lentille. Les bords sont sinueux, nettement *taillés à pic, et décollés*; c'est là un caractère essentiel de l'ulcération chancrelleuse; tantôt ce décollement est directement visible quand on étale le chancre et qu'on cherche à éverser ses bords; tantôt il faut le rechercher en introduisant sous le bord un stylet ou une spatule de platine. La peau ainsi entaillée est enflammée autour de la plaie et plus ou moins rouge; elle est parfois soulevée par des fusées purulentes. Le fond, constitué par le derme mis à nu, est plan; il est *irrégulier*,

1. Unna. *Loc. cit.* — Cornil. *Leçons sur la syphilis*. Paris, 1879.

anfractueux, vermoulu, traversé par des sillons qui s'entre-croisent, comme s'il avait été soulevé par le cheminement de vermisseaux; il est de coloration gris jaunâtre, recouvert par une couche plus ou moins épaisse de pus homogène, facile à étaler, quelquefois desséché en croûtes jaunâtres ; il saigne facilement par la pression ou par le raclage sous forme de petites hémorragies punctiformes. Le plus souvent, mais non constamment, la base en est *souple*, et on peut facilement le plier entre deux doigts de manière à superposer ses bords; tout au plus est-il le siège d'une inflammation œdémateuse qui lui donne une consistance pâteuse; mais il arrive souvent qu'il soit induré artificiellement par des applications irritantes : nitrate d'argent, chlorure de zinc, calomel, teinture d'iode, eau blanche; dans le sillon balano-préputial, il peut présenter une certaine induration naturelle. Cette exploration provoque d'assez vives *douleurs*, réveillées par la pression, le moindre contact, le passage de l'urine.

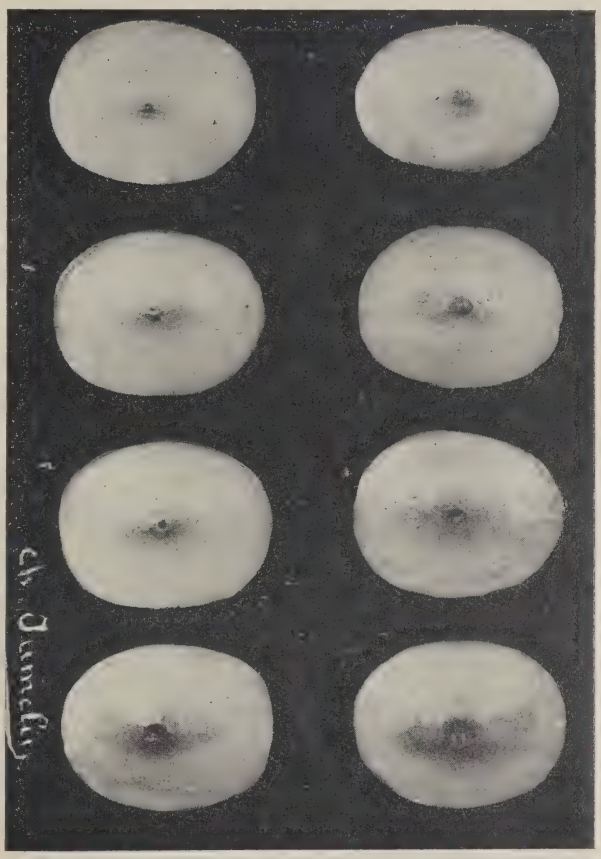


Fig. 2. — Auto-inoculation de chancre simple.
Évolution de la lésion jour par jour.
(D'après un moulage de l'hôpital Cochin-Ricord.)

Les chancres simples sont ordinairement *multiples* et *successifs*, par suite des auto-inoculations qui se font spontanément autour de l'ulcération principale; ils sont de dimension différente suivant leur âge ; le chancre simple vit en famille entouré de ses enfants et petits-enfants (Ricord); on a pu en observer jusqu'à 30, 40, 60 et même 75 (Barié) chez la femme. La multiplicité peut aussi exister d'emblée, due à de nombreuses inoculations simultanées, à la faveur d'excoriations multiples, comme il arrive chez les sujets atteints de gale.

La chancrelle ne s'accompagne pas de pléiade ganglionnaire, et c'est là un élément de diagnostic fort important avec le chancre syphylitique ; mais

il se développe parfois dans l'aine une adénite (monoganglionnaire) douloureuse, inflammatoire, point de départ possible d'un bubon.

L'ulcération s'étend en surface, sans creuser en général en profondeur; elle s'accroît par ses bords, et peut atteindre des dimensions considérables. Cependant sa virulence finit par s'atténuer sous l'influence du traitement. Le fond de l'ulcère perd sa teinte gris jaunâtre; il devient plus rouge, se déterge, prend un aspect net et luisant, le pus ayant fait place à de la sérosité; les bords se recollent, et la plaie s'entoure d'un liséré de cicatrisation; c'est un *chancre en voie de réparation*, parfois difficile à reconnaître sous cette forme nouvelle. Après réparation complète, il laisse une cicatrice, à contour irrégulier, nettement marqué, d'abord rouge et un peu tuméfiée, puis lisse et blanchâtre. On a signalé, exceptionnellement, la transformation sclé-reuse de cette cicatrice, pouvant provoquer, au doigt, par exemple, une véritable ankylose [Gaucher et Gougerot, Balzer (1)].

Fig. 3. — Chancres simples typiques de la verge avec bubon. (D'après un moulage du musée de l'hôpital Cochin-Ricord.)

La durée du chancre simple est très variable, suivant son siège, son étendue; dans les cas moyens, il faut prolonger le traitement pendant 4 à 5 semaines. Quelquefois l'ulcération persiste beaucoup plus longtemps, plusieurs mois, un an même, ainsi que nous venons de le constater sur un chancre d'autoinoculation accidentelle; abandonné à lui-même, il n'a pas de tendances à la guérison.

Variétés. — La chancrelle ne se présente pas toujours sous cet aspect typique. Parfois l'ulcération peu profonde entame seulement le corps papillaire (*chancre exulcéreux*), ou bien, au lieu de creuser en profondeur, elle se forme au sommet d'une élevure qu'elle érode, de sorte que le fond en est surélevé et les bords éversés plutôt que décollés; c'est le *chancre*

1. Gaucher et Gougerot, Balzer. *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 6 juin 1912.

papuleux ou hypertrophique (1) surtout fréquent sur les muqueuses. Sur les muqueuses aussi le fond du chancre peut se recouvrir d'un enduit *diphtéroïde*. Quand la vésicule qui recouvre l'ulcération tarde à se rompre, le chancre reste *vésiculeux*. Le *chancre folliculaire* qui se développe dans les follicules des grandes lèvres chez la femme, de la rainure du gland chez l'homme, à la face interne des cuisses, à la racine des poils, est caractérisé par la formation d'un bouton *acnéiforme* plus ou moins profondément ulcéreux.

Siège. — Les caractères du chancre simple varient aussi suivant son siège; il se développe le plus fréquemment dans les régions génitales, mais on peut l'observer sur tous les points du revêtement cutanéo-muqueux, par inoculation primitive ou par transport secondaire du pus.

1° **Chancres génitaux**. — Chez l'homme, dans le *sillon balano-préputial*, ils s'indurent facilement et sont parfois hypertrophiques. Les *chancres sous-préputiaux* provoquent souvent un phénomène inflammatoire qui empêche de découvrir le gland et permet seulement de percevoir, à travers le prépuce œdématié, un empâtement plus ou moins limité; ils peuvent perforer le prépuce. Les *chancres du frein* se développent sur les deux faces de ce repli et, à la différence du chancre syphilitique, le perforent en tunnel sans le sectionner; mais la brèche ainsi formée est souvent rompue par des tiraillements, ce qui peut amener une hémorragie; la plaie chancrelleuse s'étend le long de l'insertion du frein en forme de double raquette dont le manche fissuraire se prolonge vers le prépuce d'une part, vers le sommet du gland d'autre part. Les *chancres du limbe* sont fissuraires et disposés en couronne radiée autour de l'orifice préputial. Ceux de *l'urètre* s'accompagnent de vives douleurs et d'un écoulement purulent qui simulent la blennorragie; ils sont parfois cachés au fond de la fosse naviculaire.

Chez la femme, le chancre simple siège le plus souvent à la vulve, vers la fourchette, parfois sur le clitoris, à l'orifice de l'urètre, sur la face interne des petites lèvres. Il est presque toujours multiple et peut envahir toute la vulve et la face interne des cuisses; l'ulcération primitive est parfois très étendue à bords épais et même végétants, et peut laisser une cicatrice chéloïdienne [Hallopeau (2) et Lemierre]; les inoculations secondaires ont l'aspect de folliculites. Balzer a observé un cas de chancres multiples, papuleux du *vagin*. Ceux du *col utérin* occupent la surface externe et pénètrent plus ou moins dans l'orifice du col. Bernutz et de Molènes ont décrit des chancres *intra-cervicaux* compliqués de lésions destructives du col et du vagin suivis d'atrésie.

2° **Chancres extra-génitaux** (3). — Celui de l'anus (4) en est la variété la plus commune; il est beaucoup plus fréquent chez la femme que chez

1. E. Baude. Contribution à l'étude du chancre simple. *Th. de Lille*, 1886.

2. Hallopeau et Lemierre. Contribution à l'étude du chancre simple chez la femme. *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 25 avril 1900.

3. A. Fournier. *Les chancres extra-génitaux*, Paris, Rueff, 1897. — Jullien. *Traité des Maladies vénériennes*, 2e édition, Paris, 1899, p. 332 et suiv.

4. Lermoyez. Chancre mou et condylome de l'anus. *Ann. de Dermatologie*, 1882. — Créange. Les chancres mous de l'anus et du rectum. *Th. de Paris*, 1908. — P. Ravaut et B. Bord. L'anite chancrelleuse. *La Presse Médicale*, 5 mai 1909, n° 36, p. 315.

R. Demanche.

l'homme. Presque toujours multiple, il forme, parallèlement aux plis radiés, une ulcération fissuraire, à bords saillants; à l'extrémité externe la muqueuse s'épaissit en une petite tumeur qui n'est autre qu'un condylome; l'extrémité interne se prolonge souvent dans le canal anal, provoquant de vives douleurs et même des hémorragies au passage des matières; l'examen au spéculum après anesthésie montre une ulcération circulaire de la muqueuse qui entame parfois le bord de valvules de Morgagni mais ne gagne jamais la muqueuse rectale.

L'extrémité céphalique ne possède pas l'immunité que lui attribuaient les classiques. Le chancre simple de la *lèvre*, qui n'avait jamais été vu par

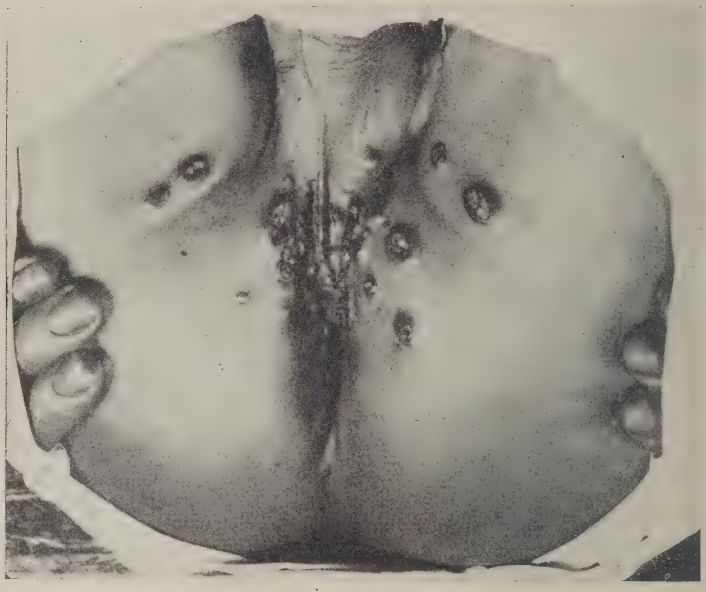


Fig. 4. — Chancres simples de l'anus.
(D'après un moulage du musée de l'hôpital Cochin-Ricord.)

Fournier, a été étudié par Jullien, Darier et Roussy, Balzer et François Dainville, Queyrat et Pinard, Géraudel et P.-J. Ménard. Les chancres de la *cavité bucco-pharyngée* (1), très rares, siègent sur la langue, l'isthme du gosier, le voile du palais et coexistent presque toujours avec des chancres génitaux. M. Jeanselme (2) a observé un chancre simple du *menton* et M. Vignes (3) un de la *conjonctive* bulbaire.

Les chancres mous sont beaucoup plus fréquents sur l'*abdomen* et *les membres*, ils résultent presque toujours d'auto-inoculations; au-dessus de l'ombilic, ils guérissent rapidement; au-dessous, ils forment parfois de vastes

1. Druelle. Le chancre mou de la cavité bucco-pharyngée. *Annales des Maladies vénériennes*, t. V. n° 5, mai 1910, p. 336.

2. Jeanselme. Contribution à l'étude du chancre mou céphalique. *Gaz. hebd. de médecine et de chirurgie*, 1895, p. 581.

3. L. Vignes. Chancre mou de la conjonctive bulbaire. *La Presse Médicale*, 19 juillet 1899, p. 19.

ulcérations serpigineuses sans tendance à la réparation (1). Ceux des *doigts* (2), relativement fréquents, simulent un panaris péri-unguéal, une brûlure, une plaie simple.

COMPLICATIONS

L'évolution de la chancrelle est en général bénigne, surtout chez la femme; elle peut cependant être prolongée et aggravée par diverses complications.

Nous avons déjà signalé la fréquence du *phimosis* dans les cas de chancres sous-préputiaux.

La **lymphangite** tronculaire est relativement rare. Elle se manifeste par un cordon de lymphangite dorsale de la verge enveloppé dans une gaine d'œdème inflammatoire, et présentant souvent des renflements, qui se ramollissent et sont le point de départ d'abcès lymphangitiques. Ces abcès se compliquent fréquemment de décollements étendus; parfois leurs bords se chancrellisent.

Bubon. — C'est la complication de beaucoup la plus fréquente du chancre simple; elle est presque la règle dans la classe ouvrière, et elle assombrit notablement le pronostic de cette affection. Comme le remarque Gougerot (3), l'adénopathie chancrelleuse est ordinairement grave, plus grave que le chancre lui-même, à cause de sa longue durée, de sa tendance à la suppuration, et de la lenteur avec laquelle elle se résout, entraînant pendant presque toute son évolution une incapacité de travail plus ou moins complète.

L'homme y est beaucoup plus exposé que la femme. La marche, la fatigue, les travaux pénibles y prédisposent, ainsi que le défaut de soins locaux, les pansements mal faits, les cautérisations intempestives. Le bubon complique surtout les chancres du filet, de la fourchette, de l'anus, ceux qui sont le plus traumatisés ou le plus infectés; mais il peut accompagner aussi les ulcérations les plus bénignes, et il y a souvent un contraste entre la rapidité de guérison de l'accident initial et la gravité de l'adénite. Il se développe habituellement dans les premières semaines qui suivent l'apparition du chancre. Mais il peut être précoce, survenant dès les premiers jours, ou ne se manifester que très tardivement alors que le chancre achève déjà de se cicatriser, ou même a évolué sans attirer l'attention du malade qui ne vient consulter que pour son adénite. Il faut alors se livrer à un examen attentif pour retrouver la porte d'entrée de l'infection. Ce sont des faits de ce genre qui ont fait admettre l'existence du bubon d'emblée.

L'infection se localise dans les ganglions sans provoquer de lymphangite intermédiaire appréciable. L'adénite siège du même côté que le chancre,

1. L. Queyrat et H. Bouttier. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 14 février 1913.
2. L. Queyrat. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 décembre 1911.
3. H. Gougerot. Chancre mou. *Paris médical*, 1911-1912, n° 21, p. 501.

sauf dans le cas où les lymphatiques franchissent la ligne médiane pour se déverser dans les ganglions du côté opposé. Ce sont les ganglions inguinaux qui sont le plus souvent atteints, qui le sont seuls, d'après les classiques; cependant Audry(1) signale la participation exceptionnelle des ganglions iliaques; d'après un travail récent de Gaymard(2), l'adénite iliaque externe serait assez fréquente, et accompagnerait, du moins parmi la clientèle hospitalisée, dans 1/10e des cas, l'adénite inguinale qui la précède toujours. L'inflammation est d'abord monoganglionnaire, et surtout périganglionnaire; mais les ganglions voisins peuvent être pris à leur tour et former avec le tissu cellulaire qui les enveloppe un large placard, ou donner lieu à une série de petits abcès. Il y a d'abord simplement augmentation de volume et congestion de la glande; mais, déjà à ce stade, le ganglion est fréquemment farci d'abcès miliaires, et le plus souvent l'inflammation aboutit à la suppuration ganglionnaire, avec ouverture de l'abcès à la peau. Quelquefois aussi l'adénite évolue vers la sclérose.

La suppuration peut être due soit aux microbes pyogènes vulgaires, soit au strepto-bacille de Ducrey lui-même. L'échec des premières tentatives d'auto-inoculation, pratiquées avec le pus des abcès, avait fait admettre à Straus(3) et à Robin(4) que le bubon n'est pas primitivement chancrelleux, mais qu'il ne le devient que secondairement par suite du transport sur la plaie du virus du chancre. Mais, à défaut de la recherche directe, souvent négative, la méthode des cultures sur sang gélosé a permis à Bezançon, Griffon et Le Sourd et à Simon(5), de déceler ce bacille dans le pus. Tomasczewski(6) est parvenu, en cultivant systématiquement le pus des bubons, à mettre en évidence le strepto-bacille dans 40 pour 100 des cas. Il est donc hors de doute que le bacille de Ducrey peut passer du chancre aux ganglions par la voie lymphatique, et qu'il est dans la très grande majorité des cas l'agent de la suppuration. Même quand le pus n'est pas virulent dès l'ouverture de l'abcès, il le devient souvent les jours suivants, par suite de la mise en liberté des bacilles contenus dans les parois de l'abcès, en dehors de toute contamination extérieure.

Le bubon inguinal forme une tuméfaction de volume variable arrondie et saillante quand un seul ganglion est atteint, étalée en placard plus ou moins large quand toute la chaîne ganglionnaire est enflammée. Cette tuméfaction est douloureuse au contact et par les mouvements. Elle adhère rapidement aux tissus voisins et à la peau. Par le repos absolu et les pansements humides l'adénite peut rétrocéder et l'inflammation se résoudre sans aboutir à la suppuration. Mais le plus souvent on voit la tuméfaction augmenter de

1. Audry. *Précis des maladies vénériennes*. Paris, 1910.

2. L. Gaymard. Des adénites iliaques chancrelleuses et de leur traitement opératoire. *Thèse de Paris*, 1913.

3. I. Straus. Sur la virulence du bubon qui accompagne le chancre mou. Sur la non-virulence du bubon qui accompagne le chancre mou. *C. R. de la Société de biologie*, 1884, p. 641 et 726.

4. A. Robin. Inoculations négatives de pus provenant de bubons. *C. R. de la Société de biologie*, 1884, p. 728.

5. L. G. Simon. Présence du bacille de Ducrey dans le pus de bubons chancrelleux. *C. R. de la Société de biologie*, 17 mai 1902.

6. E. Tomasczewski. *Arch. für Dermatologie und Syphiligraphie*. Bd, LXXI, H 1, 1905.

volume, prendre une consistance pâteuse, avec un ou plusieurs points ramollis, puis devenir nettement fluctuante; la peau s'amincit et s'ulcère, laissant écouler un pus abondant, épais, jaune grisâtre, panaché de stries sanguinolentes. La suppuration se prolonge quelquefois fort longtemps, malgré les soins antiseptiques, entretenant des fistules très difficiles à tarir. Parfois même la fistule est entretenue par une suppuration profonde, provenant des ganglions iliaques, et cette lenteur de la guérison constitue une des principales indications de l'extirpation chirurgicale de ces ganglions (Guymard). Dans tous les cas, la plaie laisse une cicatrice irrégulière, étendue, fort disgracieuse. Quelquefois elle se chancrellise, soit par suite de la virulence du pus, soit par contamination secondaire par le virus du chancre, et elle devient le point de départ d'une nouvelle chancrelle, dont elle prend l'aspect caractéristique, et qui est souvent beaucoup plus grave et plus tenace que l'ulcération primitive; il est des cas où l'ulcération a envahi l'abdomen, la cuisse, persistant pendant plusieurs années.

Hémorragies. — Le chancre simple saigne toujours facilement; mais de petites hémorragies peuvent se produire quand l'ulcération siège au voisinage d'une artériole, par exemple dans la région du frein.

Phagédénisme. — On dit qu'un chancre devient phagédénique quand la tendance ulcéreuse qui lui est habituelle dépasse les limites normales, et que la plaie continue à s'accroître en dépit de tout traitement. Le phagédénisme n'est pas un accident spécial au chancre simple; il peut compliquer les affections les plus diverses, syphilis, cancer, tuberculose. Déjà rare du temps de Ricord, il n'est plus observé maintenant qu'exceptionnellement au niveau du chancre lui-même; il aggrave plus souvent la plaie des bubons chancrellisés. Le chancre phagédénique ne semble pas constituer une affection spéciale, car il ne résulte pas nécessairement de la contagion d'un accident semblable, et, inoculé, il ne reproduit pas toujours un chancre phagédénique (Rollet). Il est certain que toutes les causes générales de débilitation de l'organisme, misère, privations, scrofule, scorbut, syphilis, alcoolisme, prédisposent au phagédénisme. Cependant on peut voir le phagédénisme se développer chez des individus parfaitement sains, vivant dans les meilleures conditions d'hygiène. Il semble qu'il y ait lieu de distinguer deux variétés de phagédénisme : l'une, le phagédénisme suppurant, dans lequel le bacille de Ducrey est seul en cause; l'autre, le phagédénisme diphtéroïde, pseudo-membraneux, gangréneux, revêtant un aspect identique, quelle qu'ait été la maladie première, caractérisé par des ulcérations à bords infiltrés, taillés à pic, décollés, souvent criblés de petits abcès, évoluant avec une extrême rapidité, et dû vraisemblablement à une infection surajoutée (Brocq et Simon).

Le plus souvent l'ulcération s'étend *en surface* en respectant les tissus profonds; de la région inguinale, elle peut gagner l'abdomen et la cuisse; deux chancres nés séparément dans l'aine et à la verge peuvent se fusionner en une vaste plaie qui occupe le fourreau de la verge, le scrotum, le périnée, la face interne de la cuisse. Parfois, à mesure qu'il grandit d'un côté, l'ulcère se cicatrise du côté opposé, de sorte qu'il paraît se déplacer tout en conservant ses dimensions et sa configuration générale; c'est le

phagédénisme serpigineux ou *ambulant*. Les bords de la plaie sont violacés, irréguliers, dessinant des cercles ou des segments de cercle ; ils sont déchiquetés, décollés, recouvrant parfois de profonds clapiers. Dans les points où la cicatrisation commence on voit au contraire les bords se recoller et un liséré épidermique se dessiner autour de l'ulcération. La cicatrice ainsi formée est irrégulière, plus ou moins rétractée, traversée de brides fibreuses, entrecoupée de traînées blanches ou violacées, et de placards pigmentés, et dans ce tissu cicatriciel, des ulcérations peuvent se creuser à nouveau. Avec ces alternatives de réparation partielle et de progression le

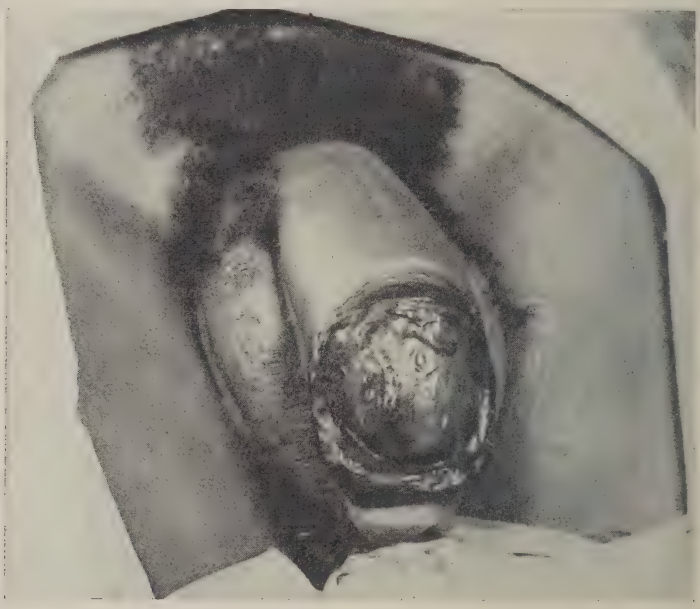


Fig. 5. — Chancre simple avec gangrène et perforation du prépuce.
(D'après un moulage du musée de l'hôpital Cochin-Ricord.)

chancre phagédénique peut durer des mois et des années, 14 ans dans un cas de Fournier ; il s'accompagne parfois de douleurs assez vives ; il peut se compliquer d'hémorragies ; le danger vient surtout du marasme dans lequel finissent quelquefois par tomber les malades.

Le bacille de Ducrey persiste presque toujours dans ces ulcérations, si anciennes soient-elles ; on peut au bout de plusieurs années l'y trouver encore en culture pure.

Gangrène [1]. — La gangrène n'est pas une complication spéciale au chancre simple ; elle peut survenir au cours de la plupart des accidents vénériens ; elle peut même se produire d'emblée.

Elle est due presque toujours à une infection secondaire greffée sur le

1. Balzer. De la gangrène des organes génitaux. *La médecine moderne*, 12 juillet 1893, n° 55, p. 686.

chancre simple : vibrion septique, association fuso-spirillaire. Queyrat et Laroche [1] ont trouvé dans le pus de balano-posthites gangréneuses de petits bacilles filamenteux, grêles, longs, rectilignes, prenant faiblement le Gram, strictement anaérobies, et dont la culture dégage une odeur infecte.

Ce sont surtout les *chancres sous-préputiaux* qui sont exposés à cette complication. Le plus souvent elle n'atteint qu'une portion du prépuce; sous l'influence de la pression du gland il se forme à la face dorsale du prépuce une ou plusieurs phlyctènes qui se rompent et mettent à nu une plaque noirâtre de sphacèle; celle-ci se détache bientôt et laisse une ouverture à travers laquelle le gland fait irruption, mettant, suivant l'expression classique de Diday, le nez à la fenêtre. Mais quelquefois la gangrène est étendue, et frappe toute la circonférence du prépuce, qui peut être détaché en entier. Beaucoup plus rarement le processus gangréneux frappe les tissus profonds de la verge et du gland. Le foyer de sphacèle siège le plus souvent dans le sillon balano-préputial, et y creuse une excavation plus ou moins profonde; parfois les foyers sont multiples, et peuvent en se réunissant provoquer une véritable amputation du gland; mais dans tous les cas le gland seul est atteint, et l'extrémité des corps caverneux est respectée.

Toutes ces gangrènes sous-préputiales se développent et évoluent avec une très grande rapidité; en un jour, en quelques heures même, elles mortifient parfois des portions étendues du gland et du prépuce. Mais le processus destructif s'arrête aussi avec une très grande rapidité dès que la perforation spontanée ou l'incision chirurgicale des téguments ont permis le drainage facile et la désinfection de la cavité sous-préputiale. Le pronostic reste donc bénin. Les seules complications à craindre sont les hémorragies, parfois graves, qui peuvent se produire lors de la chute d'une escarre, et les déformations cicatricielles de la verge qui peuvent gêner le coït et empêcher la fécondation.

La gangrène des *chancres à découvert* est beaucoup plus rare. On l'a vue cependant se développer sur des chancres du fourreau chez l'homme, des petites lèvres chez la femme. Tantôt elle atteint seulement les téguments qui bordent l'ulcère. Tantôt elle s'étend en surface, s'accompagnant de troubles graves de l'état général et rappelant la forme décrite par A. Fournier sous le nom de gangrène foudroyante des organes génitaux. Mais celle-ci n'est pas une complication du chancre simple.

Chancre mixte [2]. — Le chancre mixte résulte de l'inoculation simultanée (*chancre mixte d'emblée*) ou successive (*chancre secondairement mixte*), en un même point des téguments, des deux virus chancrelleux et syphilitique. Il est actuellement plus fréquent que le chancre simple (Gougerot). L'inocu-

1. Queyrat et G. Laroche. Contribution à l'étude microbiologique des balano-posthites à forme gangréneuse. *Société franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 18 mars 1909.

2. Laroyenne. *Annuaire lyonnais de la syphilis et des maladies de la peau.* Lyon, 1859. — Rollet. *Recherches clinique et expérimentale sur la syphilis, le chancre simple et la blennorragie.* Paris, 1861. — *Traité des maladies vénériennes*, Paris, Masson, 1865. — J. Basset. De la simultanéité des maladies vénériennes. *Thèse de Paris*, 1860. — L. Nodet. Etude clinique et expérimentale sur les diverses espèces de chancres et en particulier sur le chancre mixte. *Thèse de Montpellier*, 1865.

R. Demanche.

lation simultanée peut être réalisée par le contact d'un autre chancre mixte à sa période d'état ou même à sa période de début alors que la syphilis ne s'est encore manifestée par aucune modification cliniqne de son aspect (Rollet); mais le plus souvent elle est le fait de lésions voisines mais distinctes de chancrelle et de syphilis coexistant chez le même sujet; une lésion purement chancrelleuse peut même parfois transmettre la double infection quand l'individu qui en est porteur est atteint en même temps de syphilis virulente, le virus syphilitique transsudant dans ce cas à la surface de l'ulcération chancrelleuse (Melchior Robert, Ricord et Fournier, Rodet). Quand l'inoculation est successive, il s'agit presque toujours d'un chancre simple secondairement syphilisé; la chancrellisation d'un chancre induré est beaucoup plus rare à cause de la barrière que l'infiltration cellulaire y oppose à la pénétration du bacille de Ducrey.

L'*aspect clinique* d'un chancre mixte ne diffère en rien au début de celui d'un chancre simple. Ce n'est qu'au bout de trois semaines environ, délai normal d'incubation de la syphilis, qu'elle commence à se modifier. On voit alors le fond du chancre se déterger peu à peu, prendre une teinte plus rouge, un aspect plus net et plus régulier, légèrement vernissé; la sécrétion purulente grisâtre se tarit et est remplacée par de la sérosité; les bords tendent à se recoller; à la palpation, on perçoit d'abord une certaine élasticité, puis une induration assez nette débordant souvent la base de l'ulcération ou bien un bourrelet induré l'entourant plus ou moins complètement; de petits ganglions durs, mobiles, indolores accompagnent dans les aines l'adénite inflammatoire. Peu à peu l'aspect devient tout à fait syphiloïde, et la syphilis masque la chancrelle; mais souvent on observe encore autour de l'ulcération principale de petits chancres satellites dus à des inoculations secondaires du bacille de Ducrey.

Le *diagnostic* du chancre mixte est souvent fort difficile. Sa fréquence devra le faire rechercher systématiquement.

Le plus souvent l'élément chancrelleux est aisément reconnaissable. C'est seulement lorsqu'il est en voie de cicatrisation, ou même déjà complètement cicatrisé, qu'il peut y avoir quelque difficulté à en faire le diagnostic rétrospectif : mais souvent l'existence de petites ulcérations secondaires, purement chancrelleuses, entourant l'ulcération syphiloïde principale, attesteront la présence du bacille de Ducrey; ou bien on constatera dans la région inguinale, au milieu de la pléiade ganglionnaire indolente, une adénite inflammatoire, ou même un véritable bubon qui permettra de distinguer un chancre mixte d'un chancre syphilitique ulcéreux.

Le diagnostic le plus difficile et aussi le plus important est celui de la syphilis; il faut toujours la suspecter, même en présence du chancre simple le plus typique, et rester sur la réserve jusqu'à ce que le délai d'apparition des accidents secondaires soit écoulé. Pendant la période d'incubation de la syphilis, il est impossible de la reconnaître; passé ce terme, au bout de 5 semaines environ, nous avons vu qu'elle modifiait d'ordinaire les caractères de l'ulcération; mais ces modifications peuvent faire défaut, et il ne faut pas oublier d'autre part que les divers antiseptiques que les malades ne manquent jamais d'appliquer sur leur plaie lui communiquent le plus

souvent une induration artificielle, et que la plupart des chancres du sillon sont naturellement indurés; enfin, quand le chancre simple le plus authentique commence à se réparer, il présente, lui aussi, un aspect net et légèrement vernissé, des bords effacés ou recollés sans que la syphilis intervienne. Le diagnostic est plus difficile encore lorsque le chancre, développé sous le prépuce, est masqué par un phimosis inflammatoire; souvent alors une infiltration diffuse du prépuce, qui devient dur et scléreux, fera soupçonner la syphilis alors même que des auto-inoculations fissuraires du limbe démontrent l'infection chancrelleuse. Dans tous les cas, l'examen des régions inguinales présente la plus grande importance. L'apparition d'accidents secondaires lèvera tous les doutes; mais il ne faut les attendre que 8 à 9 semaines après le début du chancre, car il y a lieu d'ajouter aux 6 semaines de la seconde incubation les 3 semaines d'incubation de l'accident primitif.

Le diagnostic devra toujours être confirmé par les épreuves de laboratoire. Si la présence du bacille de Ducrey est d'ordinaire facile à démontrer il n'en est pas de même de celle du trépomène. Il est exceptionnel de le trouver dans le pus, où il est probablement digéré par les polynucléaires. La réaction de Wassermann reste toujours négative dans les premières semaines; on sait qu'elle ne devient en général positive qu'à la fin de la deuxième semaine après l'apparition du chancre syphilitique; dans le cas de chancre mixte, il faut ajouter à ce délai les 3 semaines d'incubation de la syphilis; ce n'est donc que vers la cinquième semaine au plus tôt qu'on aura chance de trouver une réaction positive.

DIAGNOSTIC

Lorsqu'il présente l'aspect caractéristique que nous avons décrit, le chancre simple est facile à reconnaître; mais cet aspect peut être plus ou moins modifié. Dans tous les cas le symptôme essentiel est le *décollement des bords*, c'est lui que l'on devra toujours s'attacher à mettre en évidence en cas de doute, en étalant la plaie, et mieux encore en suivant son contour au moyen d'un stylet ou d'une spatule de platine.

D'ailleurs l'*examen microscopique* du pus devra constamment être pratiqué pour confirmer le diagnostic. Le pus prélevé *sous les bords* de l'ulcération sera étalé, mais *dissocié le moins possible*, et, après fixation par la chaleur, coloré suivant une des méthodes que nous avons indiquées; on y trouvera le strepto-bacille de Ducrey, soit disséminé au milieu des cellules du pus, soit groupé en files indiennes réunies en faisceau, disposition caractéristique qui ne saurait prêter à erreur; on vérifiera que le bacille se décolore par la méthode de Gram. Enfin, la présence dans le pus de très nombreux polynucléaires, et mieux encore de débris de tissu conjonctif (Leloir), et de fibres élastiques qu'on recherchera en traitant la préparation par la potasse à 40 pour 100, est un élément de probabilité important en faveur du chancre simple. Mais il ne faudrait pas écarter d'emblée ce diagnostic si on ne constate pas à un premier examen la présence de

bacilles; ceux-ci disparaissent pour quelques jours à la suite d'applications antiseptiques ou caustiques, et ils sont rares quand la plaie commence à se cicatriser. On devra répéter l'examen après avoir recommandé au malade de ne faire pendant 2 à 3 jours que de simples lavages à l'eau bouillie. S'il persiste le moindre doute on devra recourir à l'*auto-inoculation*.

C'est à la région deltoïdienne qu'il convient de la pratiquer; elle se fait au moyen d'un vaccinostyle flambé, et *refroidi*, chargé d'une parcelle de pus prélevée sous le bord de la plaie; il faut avoir soin de ne pas désinfecter à l'alcool la peau du malade, mais de la laver simplement à l'eau bouillie; on recouvre ensuite la piqûre d'un petit verre de montre maintenu par un morceau de diachylon fenêtré, ce qui permet de suivre l'évolution de la lésion tout en la protégeant. Nous avons déjà décrit les différents stades de l'auto-inoculation; c'est vers le 3e jour qu'elle provoque la formation d'une petite ulcération caractéristique à bords décollés qui ne saurait vraiment être confondue avec une lésion infectieuse banale, et dans laquelle d'ailleurs on trouvera le bacille de Ducrey à l'état de pureté. Aussitôt l'examen terminé, il faut détruire sans retard la plaie avec la pointe du thermocautère, et il ne faut jamais attendre plus tard que le 3e jour pour revoir le malade, ni faire d'auto-inoculation à un malade sans avoir la certitude qu'il pourra se représenter dans ce délai. Faute d'observer ces précautions, on risquerait de créer un nouveau chancre, parfois difficile à guérir. Au contraire, pratiquée prudemment, l'auto-inoculation ne présente aucun inconvénient et rend les plus grands services pour le diagnostic.

C'est principalement avec la syphilis et l'herpès que se pose dans la pratique courante le diagnostic différentiel du chancre simple. Dans les cas typiques le *chancre syphilitique* s'oppose par tous ses caractères à la chancrelle : c'est une érosion superficielle sans bords, à contour régulier, de couleur chair musculaire, ne suppurant pas et ne saignant pas, à fond vernissé souvent pétéchial, sous-tendue par une induration spéciale, accompagnée d'une adénopathie inguinale indolore et mobile, en pléiade, survenant enfin trois semaines à un mois après un rapport. Le chancre simple peut être anormalement induré, mais il s'agit plutôt d'une infiltration inflammatoire, qui déborde l'ulcération, et n'est ni aussi élastique, ni aussi exactement sous-jacente à la plaie que dans la syphilis. Rappelons que, lorsqu'il commence à se cicatriser, le chancre simple peut simuler l'aspect vernissé du chancre syphilitique. Enfin il est des chancres syphilitiques ulcéreux, cavitaires, echtymateux; mais leurs bords sont taillés en pente douce, il ne sont pas coupés net, ni décollés; l'ulcération repose sur une néoplasie inflammatoire qui l'a précédée. Dans certaines régions on peut trouver des éléments spéciaux de diagnostic : le chancre syphilitique sectionne le frein, le chancre simple le perfore seulement. Dans tous les cas l'examen des ganglions inguinaux est de la plus grande importance. La multiplicité des lésions n'est pas un élément de diagnostic, car le chancre syphilitique est fréquemment multiple (1). Enfin l'examen général du malade,

1. Papegaey. Multiplicité des chancres syphilitiques. *Th. de Paris*, 1904.

que confirmera la réaction de Wassermann, permettra quelquefois de reconnaître l'infection générale syphilitique. Mais ces constatations ne suffisent pas à écarter l'hypothèse de chancre simple, celui-ci ayant pu se développer sur un organisme antérieurement syphilisé. Il faut d'autre part avoir présente à l'esprit la fréquence du chancre mixte; nous avons suffisamment insisté sur son diagnostic pour n'y pas revenir.

Les *syphilides secondaires* prêtent moins à confusion. Les syphilides ecthymateuses creusent une ulcération profonde, qui entame le derme dans une bonne partie ou dans la totalité de son épaisseur; leurs bords sont taillés à pic, quelquefois décollés; leur fond est inégal, déchiqueté, et recouvert d'une sérosité purulente. Mais le fond est d'ordinaire plus livide que dans la chancrelle, ou même franchement noirâtre, gangreneux; le pus est plus séreux, moins lié, et il se concrète en une croûte d'aspect spécial, noirâtre, compacte, formée d'une série de stratifications; enfin la lésion est rarement localisée et on pourra retrouver en d'autres points des téguments des ulcérations semblables, ou d'autres manifestations secondaires. Cependant, bien souvent, le diagnostic ne peut être fait que par la recherche du bacille de Ducrey.

A la *période tertiaire* enfin, il peut se former, sur les téguments ou sur le gland, des ulcérations, souvent multiples, croûteuses, à bords taillés à pic. Mais ces ulcérations sont, en général, plus profondes que celles du chancre simple, elles creusent en entonnoir, suppurent moins abondamment, le fond en est bourbillonneux; elles ne sont pas inflammatoires, ni douloureuses; enfin, fait important, elles se font aux dépens de tissus sclérosés; le gland tout entier, ou au moins dans une grande étendue, est induré et plus ou moins déformé par une infiltration gommeuse, dont quelques points en se ramollissant donnent naissance aux ulcérations; il n'y a, d'autre part, aucun retentissement ganglionnaire. Enfin ces lésions cèdent facilement au traitement d'épreuve.

Les *ulcérations herpétiques*, lorsqu'elles se présentent sous leur aspect classique de minuscules érosions superficielles, circulaires, groupées en bouquet, surtout lorsqu'elles s'accompagnent de petites vésicules non encore rompues, sont d'un diagnostic facile. Parfois il n'y a qu'une seule ulcération, arrondie ou à contour polycyclique par fusionnement de plusieurs lésions voisines, à fond grisâtre ou pseudo-membraneux, douloureuse au toucher; mais cette ulcération est tout à fait superficielle et n'entame que l'épiderme; si ses bords sont coupés net, ils ne sont jamais décollés; son fond est lisse et non pas vermoulu; elle est entourée d'une aréole rougeâtre, inflammatoire, légèrement surélevée; elle suinte, elle *pleure* abondamment (Leloir), et cette sérosité ne contient que de fins cocci avec très peu d'éléments cellulaires. Enfin, il est une dernière forme d'herpès génital, plus difficile à différencier; c'est l'herpès ulcéreux qui creuse profondément la muqueuse et demande plusieurs semaines pour se cicatriser; là, encore, il est vrai, on ne constate pas de décollement des bords de la plaie; cependant, bien souvent le diagnostic reste hésitant, et c'est seulement l'examen bactériologique et l'auto-inoculation qui permettront de l'établir avec certitude.

R. Demanche.

La *balano-posthite érosive circinée* de Berdal et Bataille[1] est facilement reconnaissable ; elle se manifeste sur le gland et la face muqueuse du prépuce par de larges érosions serpigineuses très superficielles, largement polycycliques, à contour géographique, entourées d'un fin liséré de desquamation épidermique ; elle donne lieu à un abondant écoulement purulent verdâtre dans lequel on trouve une triade bactériologique caractéristique : nombreux cocci, petits bacilles courts et fins spirilles différents de ceux de l'angine de Vincent [Queyrat[2]] ; elle s'accompagne d'une adénopathie inguinale pseudo-syphilitique.

La *balano-posthite pustulo-ulcéreuse* de Du Castel[3] est caractérisée par des ulcérations grisâtres, à bords polycycliques et microcycliques comme ceux des lésions herpétiques, entourés d'un liséré rouge éclatant ; ces ulcérations, bien qu'elles attaquent le derme, sont moins profondes que les ulcérations chancrelleuses, et leurs bords ne sont jamais décollés ; elles ne sont pas inoculables au porteur, tout au moins, au niveau de la peau.

La *balano-posthite ulcéro-membraneuse* est facile à reconnaître, grâce au véritable feutrage de bacilles fusiformes et de spirilles, analogues ceux-là à ceux de la stomatite ulcéro-membraneuse, que l'on trouve dans l'enduit qui recouvre les ulcérations.

Les *ulcérations tuberculeuses* sont rares ; elles se développent surtout autour de l'anus, quelquefois à la vulve ou sur le prépuce ; elles sont le plus souvent secondaires à une tuberculose viscérale, dont la notion éclaire le diagnostic. Succédant au ramollissement et à l'ouverture d'une petite gomme tuberculeuse, ce sont des ulcérations à bords taillés à pic, parfois décollés, d'un rouge violacé ou livide, à fond sanieux inégal, souvent semé de fines saillies jaunâtres, à contour irrégulier, parfois entourées de petits foyers satellites. A l'anus elles sont cachées entre les plis radiés, et s'étendent vers la région fessière et vers le rectum ; elles sont le siège de vives douleurs. A la vulve et sur le gland elles coïncident presque toujours avec une tuberculose urinaire et débutent autour du méat. La recherche du bacille de Ducrey, l'examen histologique d'un fragment de l'ulcère fixeront le diagnostic.

L'*ecthyma* est facile à distinguer de la chancrelle ; il est plus régulier de forme, persiste plus longtemps à l'état de pustule, et se recouvre de croûtes jaunâtres caractéristiques ; il n'est pas limité aux organes génitaux. Les *furoncles*, les *folliculites* suppurées des organes génitaux ont un aspect plus inflammatoire et sont plus acuminés que le chancre simple ; ils se développent souvent à la base d'un poil, et guérissent spontanément après élimination du bourbillon. Toutes ces lésions sont auto-inoculables mais de façon inconstante ; dans le cas positif il se forme une papule rougeâtre qui se transforme en pustule vers le quatrième jour ; du neuvième au onzième

1. Berdal et Bataille. Note sur une variété de balanoposthite contagieuse et inoculable. *C. R. de la Société de biologie*, 1890.

2. L. Queyrat. Balanoposthite ulcéro-membraneuse avec symbiose fuso-spirillaire déterminée par l'inoculation d'une stomatite de même nature. *Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 10 février 1905, p. 89.

3. Du Castel. *Leçons cliniques sur les affections ulcéreuses des organes génitaux chez l'homme*. Paris, Doin, 1891.

jour, celle-ci se dessèche et se recouvre d'une croûtelle jaunâtre, qui se détache vers le vingtième jour en laissant une cicatrice brune, évolution bien différente de celle de l'inoculatiou chancrelleuse.

Les *chancres acariens* du fourreau de la verge, ordinairement multiples, sont recouverts d'une petite croûte reposant sur une ulcération suppurante qui simule parfois le chancre simple; ils sont accompagnés d'ordinaire de lésions de grattage et de sillons typiques que l'on cherchera aussi aux autres points d'élection, espaces interdigitaux, face antérieure des poignets, paroi antérieure de l'aisselle, mamelon chez la femme; les lésions acariennes servent d'ailleurs fréquemment de porte d'entrée au bacille de Ducrey.

Certaines *ulcérations traumatiques*, en particulier dans la région du frein, chez l'homme, surtout lorsqu'elles se sont infectées secondairement, ou qu'elles sont irritées par un traitement intempestif, peuvent prêter à erreur.

Signalons enfin une affection rare et encore mal connue, le *granulome ulcéreux des organes génitaux*, observé en Guyane anglaise et en Polynésie. C'est une maladie d'origine vénérienne, transmissible par le coït et auto-inoculable. Elle est caractérisée par un placard granuleux, exulcéré, suintant, qui s'étend lentement par la périphérie, en se cicatrisant au centre; elle finit ainsi, après plusieurs années, par envahir toute la région génitale.

Quant à l'*esthiomène de la vulve* (Huguier, 1848), c'est un syndrome caractérisé par des ulcérations chroniques accompagnées d'éléphantiasis des parties voisines et pouvant relever de causes très variables, tuberculose, syphilis, épithélioma, chancre simple lui-même; l'ulcération plus ou moins profonde, en général indolente, de forme et d'aspect variables, laissant écouler un liquide fétide, siège le plus souvent à l'entrée du vagin, dans la région de la fourchette ou du méat urétral; elle serait due, pour Jacobi, à un chancre simple ayant perdu sa virulence.

Nous avons déjà signalé les difficultés spéciales de diagnostic des chancres sous-préputiaux, de ceux du méat.

Nous ne reviendrons pas sur le diagnostic des complications; en cas de bubon, de phagédénisme ou de gangrène, c'est l'origine chancrelleuse de la lésion observée qu'il faut rechercher par l'examen microscopique du pus, la culture, l'auto-inoculation.

Enfin, lorsque la plaie est réparée, il peut être intéressant de faire d'après la cicatrice un diagnostic rétrospectif. Celle du chancre simple est toujours nettement visible, déprimée, à contour irrégulier, à bords nettement découpés, à fond déprimé, blanchâtre, non pigmenté. Le chancre syphilitique, contrairement à l'opinion classique, laisse fréquemment une cicatrice; mais cette cicatrice est brunâtre, pigmentée surtout à la périphérie, sans limite nette avec les tissus voisins, sans bords; elle conserve longtemps une certaine induration.

R. Demanche.

TRAITEMENT

Traitement du chancre. — A) La cure radicale, consistant dans la suppression de la plaie chancrelleuse, pourra être tentée dans quelques cas. L'*ablation chirurgicale* n'est possible que chez l'homme, quand les chancres sont petits, isolés, facilement accessibles, à condition de désinfecter très soigneusement la lésion et d'inciser les tissus à une distance suffisante du point malade pour éviter l'inoculation de la plaie opératoire. Unna congèle préalablement le chancre au chlorure d'éthyle et l'excise au rasoir ; on peut encore le recouvrir d'un vernis protecteur, de collodion par exemple, pour l'isoler. Carle, de Toulouse, a systématisé le traitement chirurgical ; il y a recours lors même que les chancres sont sous-préputiaux et accompagnés de phimosis ; il prépare le malade par des irrigations sous-préputiales prolongées et répétées, et au moment de l'intervention pratiquée sous anesthésie générale, il verse dans le prépuce ouvert en entonnoir par des pinces, une solution de chlorure de zinc à 60 pour 100 qu'il laisse pendant deux minutes, puis il excise en même temps le limbe et les chancres, et, après avoir libéré le prépuce, cautérise au thermo-cautère les chancres du sillon, s'il en existe. Mais, malgré les précautions prises, les inoculations secondaires sont difficiles à éviter, et particulièrement redoutables à cause de l'étendue de la plaie opératoire. Aussi les indications de l'intervention chirurgicale restent-elles très limitées. A défaut d'excision, on peut encore détruire le chancre par la *cautérisation ignée* au thermo- ou au galvano-cautère, à condition de détruire soigneusement le fond et les bords de la plaie. Cette méthode est surtout applicable aux chancres récents, à ceux qui sont dus par exemple à une auto-inoculation expérimentale. On a généralement abandonné aujourd'hui les *caustiques chimiques*, Pâte de Vienne, Pâte carbo-sulfurique de Ricord, Pâte de Canquoin, qui risquent de provoquer une réaction inflammatoire intense.

B) Il est préférable dans la plupart des cas de se contenter de modifier le chancre et de diminuer sa virulence. Boeck (1872) et surtout Aubert (1885) avaient constaté que le pus chancrelleux perd sa virulence lorsqu'il a été chauffé pendant quelques minutes à + 40° ; Welander avait observé la guérison spontanée de chancres simples chez des malades fébricitants dont la température s'était maintenue pendant plusieurs jours à + 39°. Aussi a-t-on cherché à mettre à profit cette influence de la *chaleur* sur le bacille de Ducrey. Welander a fait construire dans ce but un appareil à circulation d'eau chaude. Il est plus simple de recourir à des bains ou à des irrigations chaudes. Aubert recommande les bains locaux très chauds à + 40° et + 45°. Arnozan et Vigneron emploient les irrigations à + 45° avec de l'eau phéniquée au 1/100 en séances répétées d'une demi-heure. Balzer a obtenu de bons résultats dans les chancres simples ou phagédéniques par des irrigations prolongées avec une solution faible et très chaude de permanganate de potasse ; c'est un excellent traitement des chancres sous-préputiaux. L'air chaud modifie aussi très heureusement la virulence du

chancre, soit en insufflation, soit par irradiation de la chaleur d'un couteau de thermo-cautère maintenu pendant quelques instants à courte distance de la surface de la plaie préalablement cocaïnée (Audry, Möller et Mullern-Aspregren); une seule séance suffit parfois.

Queyrat [1] a obtenu de bons résultats de la *radiothérapie* dans un cas de chancre étendu difficile à cicatriser.

Les *agents chimiques* rendent souvent les mêmes services. Le *chlorure de zinc* est le plus employé. On peut s'en servir à l'état déliquescent en faisant deux ou trois fois, à un jour ou deux d'intervalle, un attouchement soigneux de la surface de la plaie, ou en solution au 1/10, ou mélangé à l'oxyde de zinc, suivant la formule de Socin modifiée par Balzer [2] :

Chlorure de zinc		1 gramme.
Oxyde de zinc		9 grammes.
Eau distillée	Q. S.	pour réduire en pâte.

Un petit tampon de coton imprégné de cette pâte est appliqué pendant 24 heures sur la surface de l'ulcère; il se forme une escarre mince, blanchâtre, qui se détache facilement; une ou deux applications suffisent ordinairement pour éteindre la virulence du chancre. L'*acide phénique* ne doit pas être employé en solutions aqueuses à cause du pouvoir de diffusion de ces solutions et des accidents locaux et généraux qui pourraient en résulter. On obtient d'excellents résultats, sans provoquer de douleur, avec l'acide phénique déliquescent, en ayant soin de ne toucher que les parties malades, et mieux encore avec les solutions alcooliques saturées, étudiées par Bodet [3]; il faut prendre la précaution de déterger et d'assécher la surface du chancre avant les applications que l'on fera quotidiennement pendant 5 à 6 jours, et ne recourir ensuite à aucun pansement pour laisser évaporer l'alcool. Le camphre peut être associé au phénol, sous forme de phénol camphré. Le *nitrate d'argent*, en crayon ou de préférence en solution au 1/10 ou au 1/20, modifie très heureusement la chancrelle. Balzer et Tansard [4] recommandent une solution à 5 ou 10 pour 100 de nitrate d'argent et nitrate de zinc mélangés qui remplace la solution de chlorure de zinc au 1/10. Citons enfin le *tartrate ferrico-potassique*, vanté par Ricord, qui le prescrivait à l'intérieur et à l'extérieur; Dubreuilh [5] se sert d'une solution au 1/100, plus faible que celle de Ricord; elle donne des résultats particulièrement avantageux, employée en irrigations, dans les cas de chancres sous-préputiaux. La *teinture d'iode* a l'inconvénient d'indurer la plaie et d'irriter les téguments. Signalons enfin les applications locales de

1. L. Queyrat et Bouttier. Chancres simples intragénitaux par auto-inoculation. Traitement par les rayons X. *Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1913.

2. Balzer et Souplet. Emploi du chlorure de zinc dans le traitement du chancre mou et du bubon. *Bulletin médical*, 30 septembre 1891, n° 78, p. 899.

3. Bodet. Traitement du chancre mou par l'acide phénique à saturation dans l'alcool. *Thèse de Paris*, 1909.

4. Balzer et Tansard. *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, 1909, n° 2.

5. Dubreuilh. Traitement du chancre mou et du bubon, in *Traité de thérapeutique pratique*, de Robin, t. V. Paris, Vigot, 1912.

R. Demanche.

poudres d'*arsénobenzol* et de *néo-arsénobenzol*, qui ont donné des résultats variables (1).

C) Dans la plupart des cas, il est plus commode, et d'ailleurs suffisant, d'appliquer simplement la médication antiseptique; c'est à elle également qu'il faut recourir pour obtenir la cicatrisation de la plaie après l'usage des topiques modificateurs. La liste des substances antiseptiques qui ont été proposées est inépuisable. Presque toutes peuvent être employées et rendent des services : l'eau boriquée, l'eau oxygénée, l'acide picrique en solution aqueuse saturée, l'oxycyanure de mercure, le néol (peranhydro-sulfate de soude et de potasse d'origine électrolytique), les poudres d'iodoforme et ses dérivés, d'aristol, d'aniodol, de dermatol, d'ektogan, de calomel, etc., le coaltar ou goudron de houille purifié. Il importe seulement d'éviter les solutions irritantes, telles que le sublimé. Les solutions sont employées en bains locaux, que le malade prendra trois fois par jour, pendant 10 à 15 minutes chaque fois, pour décoller les croûtes formées de pus desséché et déterger soigneusement la plaie jusque sous les bords; il faut ensuite faire une abondante application de la poudre choisie pour continuer l'action antiseptique ou tout au moins absorber les sécrétions. De tous les médicaments pulvérulents, c'est sans conteste, d'après l'étude méthodique qu'en ont faite Müller et Müllern-Aspregren, l'*iodoforme* qui possède la plus grande efficacité; il lui suffit de 4 ou 5 jours pour faire disparaître la virulence du chancre. « Rien ne le remplace dans le traitement du chancre simple. » (Brocq.) Voici le procédé que recommande Dubreuilh pour éviter son odeur désagréable : le malade passe la verge à travers un journal percé d'un étroit orifice et destiné à protéger les vêtements, puis il découvre le gland et dépose l'iodoforme à la surface du chancre au moyen d'une petite spatule de carton, en évitant soigneusement d'en laisser tomber sur les doigts; il ramène alors le prépuce en avant et brûle le journal et la spatule : l'iodoforme ainsi enfermé dans la cavité préputiale ne répand pas d'odeur, à condition qu'il n'en soit pas tombé sur les doigts ni sur les vêtements.

Une condition essentielle pour le succès du traitement est de varier les antiseptiques; lorsqu'on applique trop longtemps une même substance, il semble que le bacille de Ducrey s'y accoutume et n'en subisse plus l'action. M. Queyrat emploie successivement le coaltar, le néol et le nitrate d'argent d'après la méthode suivante, dont nous avons constaté maintes fois les excellents résultats : application de coaltar matin et soir pendant trois jours sur toute la surface du chancre, qui rapidement se déterge et s'assèche; pendant les trois jours suivants, lavages biquotidiens de la plaie avec une solution de néol au tiers; on peut augmenter le pouvoir antiseptique du néol en le mélangeant à parties égales, au moment de l'appliquer avec une solution d'iodure de sodium à 1 pour 100; ce mélange dégage de l'iode à l'état naissant; après chaque lavage, poudrer avec du dermatol; enfin pendant une nouvelle période de trois jours, badigeonnages matin et soir avec du nitrate d'argent au 1/10, qu'on peut faire suivre d'une application de peroxyde de

1. A. Lévy Bing et L. Duraux. *Gaz. des Hôpitaux*, 7 mai 1912, p. 785. — A. Lévy Bing et A. Morin. *Gaz. des Hôpitaux*, 24 octobre 1912, p. 1681. — Dubois. *Thèse de Paris*. 1912.

zinc. Il est rare qu'on ait besoin de recommencer une nouvelle série de pansements.

Traitement des complications. — Phagédénisme. — Les antiseptiques simples ne suffisent plus dans ce cas; il est nécessaire de pratiquer localement des cautérisations énergiques pour arrêter le processus ulcéreux : attouchements au chlorure de zinc au 1/10, aux nitrates d'argent et de zinc, au tartrate ferrico-potassique au 1/6, applications d'air chaud; radiothérapie (1); cautérisation avec le thermo-cautère chauffé au rouge sombre (Rollet); il faut cautériser toute la surface malade, et surtout les bords qu'il est nécessaire de détruire complètement. Le traitement général n'est pas moins important; l'huile de foie de morue, le sirop iodo-tannique, les préparations ferrugineuses et arsenicales, les injections d'eau de mer, l'hydrothérapie rendent de grands services; le séjour à la campagne ou au bord de la mer a parfois amené la cicatrisation de chancres qui avaient résisté à tous les traitements locaux.

Gangrène. — Plus encore que dans le phagédénisme, il importe de soutenir l'état général; aux médicaments déjà indiqués, il faut ajouter les toniques, potions alcooliques, limonade vineuse, café, kola, sulfate de quinine. Localement on aura recours pour les gangrènes à découvert aux lavages fréquents et abondants, aux bains locaux. Lorsque la gangrène est sous-préputiale, il suffira souvent de pratiquer de même des irrigations au moyen d'une sonde en caoutchouc introduite sous le prépuce. Mais si le prépuce œdématié comprime le gland, il faut l'inciser suivant la ligne médiane dorsale sur une sonde cannelée introduite entre le gland et le prépuce, en ayant soin de s'assurer qu'elle n'a pas pénétré dans l'urètre; cette incision diminue immédiatement la douleur, et met à nu les chancres que l'on peut panser à découvert; elle laisse un jabot qu'il faudra réséquer plus tard. Enfin, s'il existe un paraphimosis, il faut le réduire, pour permettre à la circulation locale de se rétablir.

Bubon. — Pour prévenir l'inflammation ganglionnaire qui sert de prélude au bubon, il faut éviter de faire saigner le chancre, de l'irriter par des cautérisations intempestives; le malade devra s'abstenir de tout excès de fatigue, de marches prolongées, de rapport sexuel.

L'adénite une fois déclarée, on peut encore obtenir sa résolution par le repos absolu, au lit, et par les pansements humides, applications de compresses imprégnées d'eau bouillie froide, ou d'eau blanche, ou mieux de cataplasmes de fécule de pomme de terre, préparés avec une solution d'oxycyanure de mercure et froids.

Lorsque celle-ci commence à s'établir, on a conseillé l'extirpation de tout le foyer ganglionnaire (Pick, Szadek, Spietschka); mais il peut en résulter un œdème dermique éléphantiasique du membre inférieur, de la verge et du scrotum (1). Welander fait une injection intraganglionnaire d'un 1/2 c. c. d'une solution à 1 pour 100 de benzoate de mercure(2). On peut encore ponctionner le ganglion, aspirer le pus qui s'y trouve contenu et y injecter

1. Gaide et Morach. Sur le traitement des adénites inguinales suppurées d'origin vénérienne. *Société médico-chirurgicale de l'Indo-Chine*, 14 septembre 1912.
2. Yvinec. Contribution à l'étude du traitement du bubon. *Th. de Paris*, 1893.

R. Demanche.

une solution de collargol à 1 pour 100, d'éther ou de glycérine iodoformés, d'huile éthérée gaïacolée et iodoformée. Il faut ponctionner en peau saine en dehors de la zone de suppuration, et ne pas trop multiplier les ponctions et injections. Un pansement compressif facilitera la résorption du liquide injecté.

Dès que le pus est collecté, il faut inciser l'abcès ainsi formé sans attendre que la peau s'amincisse et perde sa résistance. On se contentera d'une simple ponction avec la pointe du bistouri, ponction qu'il est inutile de faire, malgré l'opinion classique, perpendiculairement à l'arcade crurale; le pus évacué par expression, on pratiquera des lavages antiseptiques à l'eau oxygénée, au permanganate de potasse, au néol, au nitrate d'argent, et après avoir laissé une mèche imprégnée de teinture d'iode, on recouvrira d'un pansement humide qu'on renouvellera chaque jour, ainsi que les lavages. L'aspiration par une ventouse de Bier peut rendre des services.

Nous avons obtenu d'excellents résultats de la méthode suivante préconisée par Brault, d'Alger, et son élève Constantini [1] : après désinfection de la peau à la teinture d'iode, on pratique une ouverture étroite « timide » du bubon, puis on exprime doucement le pus; on injecte alors dans la poche une solution de nitrate d'argent au 1/50, ou au 1/20, et on fait un drainage capillaire avec un simple crin de Florence, recourbé en anse; les jours suivants, on lave avec une solution de nitrate d'argent au 1/100; très rapidement le pus perd son caractère phlegmoneux, devient séreux, et il suffit en général de 10 à 15 jours pour obtenir la guérison complète.

Le bubon chancrellisé sera traité comme un chancre simple.

Dans les formes à foyers multiples et successifs, on ponctionnera chaque abcès au fur et à mesure de son apparition, et on réduira par de larges pansements humides les placards de périadénite.

Il persiste parfois des trajets fistuleux que l'on n'arrive pas à fermer. Ces trajets sont souvent entretenus par la suppuration profonde de ganglions iliaques externes, formant avec le bubon inguinal un abcès en bissac dont l'étranglement est situé sur l'arcade crurale. L'extirpation simultanée du bubon iliaque et du bubon inguinal par une incision unique, suivant la technique de M. Michon [2], est alors le seul moyen de mettre fin à la suppuration.

1. H. Costantini. Méthode simple et efficace pour la guérison rapide du bubon chancrelleux. *Paris médical*, 23 août 1913.

2. L. Gaymard. Des adénites iliaques chancrelleuses. *Th. de Paris*, 1913.

GRANULOME DES ORGANES GÉNITAUX

Par R. DEMANCHE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Le granulome des organes génitaux, affection surtout fréquente dans les pays chauds, est une dermatose végétante et ulcéreuse chronique, à évolution lente, à marche serpigineuse, localisée aux organes génitaux externes dont elle finit par détruire les téguments. De nature longtemps obscure, rapproché tantôt de la tuberculose, tantôt de la syphilis et du pian, il a été décrit sous des noms variés : *ulcération serpigineuse des organes génitaux*, *granulome inguinal*, *granulome ulcéreux des organes génitaux*, *granulome ulcéreux tropical*, *groin ulceration*, *sclerositing granuloma*, *esthiomène de la vulve*.

On l'a observé dans les cinq parties du monde et non pas seulement dans les régions tropicales où cependant il est le plus fréquent : en Asie, aux Indes et dans le sud de la Chine, dans l'Afrique centrale et occidentale, en Océanie, dans l'Australie septentrionale, aux Iles Fidji, aux Nouvelles-Hébrides, dans les Iles Salomon, la Nouvelle-Guinée. En Europe même, quelques cas ont été constatés en Angleterre, en Allemagne, au Portugal. On l'a rencontré aux États-Unis. Mais c'est dans l'Amérique du Sud que le granulome est de beaucoup le plus répandu, en Guyane, au Brésil, dans l'Argentine et l'Uruguay.

Cette affection atteint les deux sexes, de préférence le sexe féminin, chez lequel elle est favorisée par l'humidité des parties génitales. Elle se développe pendant toute la période d'activité génitale. Elle est transmise le plus souvent par le coït, mais peut l'être aussi accidentellement par le contact extra-vénérien avec les ulcérations. Elle est de plus auto-inoculable chez le sujet qui en est porteur. Elle n'est ni héréditaire ni familiale.

Décrite pour la première fois chez la femme en Guyane anglaise, par Conyers et Daniels (1) et par Glloway (2), puis par Ozzard (3) et P. Manson (4), sa pathogénie est longtemps restée incertaine, bien que la

1. J.-H. Conyers et C.-W. Daniels. The lupoidform of the so called « groin ulceration » of this colony. *Brit. Guiana Med. Ann.* VIII, 1896, p. 13. — C.-W. Daniels. Granuloma of the pudenda. *Ibid.* X, 1898, p. 49.

2. J. Galloway. Ulcerating granuloma of the pudenda. *Brit. Journal of Dermatology*, IX, 1897, p. 133.

3. Ozzard. *Brit. Guiana Med. Ann.* X, 1898.

4. P. Manson. A note of ulcerating granuloma of the pudenda. *Journal of tropical medicin* Janv. 1899, p. 156.

nature infectieuse en ait été de suite admise. Le Dantec (1), ayant tuberculisé un cobaye par l'inoculation d'un fragment d'ulcération, en fit une affection tuberculeuse voisine du lupus érythémateux. D'autres auteurs rapprochèrent au contraire le granulome de la syphilis ou du pian : Wise constata dans les lésions un spirochète pallida associé au spirochète refringens, Mac Leman un spirochète analogue au refringens; Burton Cleland (2), en 1909, décrivit minutieusement un spirochète surtout abondant dans la zone des plasmazellen et dans les parois des vaisseaux, parfois disposé en amas dans les couches superficielles de l'épithélium comme dans le pian. Pour Siebert (3), le granulome n'est pas une infection spécifique, mais une tumeur inflammatoire infectieuse, voisine du rhinosclérome, dans laquelle on ne constate que des amas de cocci. L'origine staphylococcique, leishmanique, mycosique du granulome a été également soutenue.

En 1905, Donovan (4) découvrit dans les ulcérations du granulome un bacille qui fut isolé et identifié, en 1912, par Aragas et Viasma sous le nom de *Calymmato bacterium granulomatis* et qui semble bien être l'agent spécifique de cette dermatose dont de Souza Araujo (5), de Rio-de-Janeiro, a fait récemment une étude d'ensemble.

Le calymmato bacterium granulomatis est un bacille encapsulé appartenant au groupe du bacille du rhino-sclérome et du bacille de Friedländer. Il est court, gros, souvent disposé en diplo-bacille. C'est un microbe immobile. Il ne prend pas le gram; par le Giemsa, il se colore en violet et sa capsule en rose. Il se développe facilement sur les milieux de culture usuels; sur gélose il donne des colonies abondantes et visqueuses; il ne liquéfie pas la gélatine; en bouillon, il produit un trouble uniforme en 24 heures. Il ne coagule pas le lait, ne rougit pas les milieux tournesolés, n'hémolyse pas le sang. Il est pathogène pour les animaux de laboratoire : le rat, le cobaye, le lapin, meurent de septicémie en 24 à 48 heures; des fragments de granulome inoculés directement sont également pathogènes dans les mêmes conditions. On n'observe pas d'immunisation expérimentale et le bacille n'est pas agglutiné par le sang des malades. D'après de Souza Araujo, le calymmato bacterium existe constamment à la surface des ulcérations; il faut pour le découvrir laver l'ulcère à l'eau et au savon, puis au sérum artificiel, sécher à la gaze stérilisée et colorer le produit de raclage au Giemsa.

Histologiquement le granulome est un plasmone voisin du rhinosclérome. Il débute par une infiltration pavi-cellulaire du chorion. Les papilles s'allongent; leurs vaisseaux se dilatent, et elles s'infiltrent, ainsi que tout le chorion, de plasmazellen. L'épithélium de revêtement est très atrophié. On n'observe aucune tendance à la suppuration, ni à la caséifica-

1. Le Dantec. *Précis de pathologie exotique*. Paris 1900, p. 725.
2. Burton Cleland. Rapport annuel sur les affections constatées en Australie en 1909, résumé in *Annales d'hygiène et de médecine coloniale*. 1911, n° 2, p. 453.
3. W. Siebert. Zur Ætiologie des venerischem granuloms. *Arch. f. Schiffs und Troppen Hygiene*. Bd. IX, 1907, p. 580.
4. C. Donovan. Ulcerating granuloma of the pudenda. *Indian Med. Gaz.* Calcutta 1905, XL, 414.
5. De Souza Araujo. Le Granulome vénérien. Rio-de-Janeiro 1917.

tion ; il n'y a jamais de cellules géantes. Mais il se produit, comme dans le rhinosclérome, un processus de sclérose aboutissant à la formation d'un tissu cicatriciel. Sur des coupes colorées au Giemsa ou au bleu polychrome, on constate la présence du calymmato bacterium sous forme de cocci plus ou moins allongés ou de diplocoques intra ou extra-cellulaires.

L'apparition des premiers symptômes est précédée par une période d'incubation variable suivant les observations de 8 jours à 1 mois. L'accident initial consiste en un simple épaississement circonscrit et nodulaire, en une sorte de papule qui s'excorie en saignant facilement et s'étend peu à peu par sa périphérie.

Chez l'homme, le granulome débute en général sur le gland par des nodules isolés ou réunis par groupe de deux ; ces nodules s'accroissent et finissent par recouvrir complètement le gland, qui prend un aspect de chou-fleur. Ils s'ulcèrent rapidement surtout lorsqu'ils sont recouverts par un prépuce à orifice étroit, et arrivent à détruire partiellement le gland. Ils envahissent peu à peu les deux faces du prépuce, la peau de la verge et du scrotum.

Chez la femme, les premières lésions consistent en un ou plusieurs condylomes qui siègent sur la marge de l'anus ou les grandes lèvres et qui s'ulcèrent et s'étendent.

A la période d'état on constate un large placard serpigineux, constitué par une nappe de granulations inégales d'un rouge vif, suintantes, quelquefois hypertrophiques, surtout à la périphérie. Ce placard est semé d'ulcérations plus ou moins étendues, sécrétant un liquide fétide. En même temps apparaissent des zones de cicatrisation formant pont entre les surfaces ulcérées. De la combinaison variable de ces trois processus : granulations, ulcération, cicatrisation, dépend l'aspect différent des lésions dans chaque cas. Ainsi constitué, le granulome s'étend peu à peu et peut envahir toute la vulve et la face interne des cuisses chez la femme, le périnée et les aines chez l'homme, et s'étendre d'une épine iliaque à l'autre. La lésion reste indolente et ne s'accompagne pas d'adénopathie, sauf si elle se complique d'infection secondaire. Il peut se former dans ce cas des abcès superficiels le long de la face dorsale de la verge et des adénites inguinales suppurées.

L'évolution est très lente, se prolongeant pendant des années. L'état général n'est pas altéré, sauf dans les cas graves.

Dans les formes étendues, le processus ulcéreux peut atteindre et ouvrir les cavités du petit bassin, provoquer des hémorragies ; parfois, au contraire, des brides cicatricielles obturent plus ou moins l'urètre, l'anus. Dans les cas graves, l'état général finit par être atteint ; le malade s'anémie, se cachectise et peut être emporté par une infection intercurrente.

Ce n'est guère qu'avec le pian en lésions agglomérées qu'on pourrait confondre le granulome ; mais celui-ci s'en distingue par sa localisation presque exclusive aux organes génitaux, par l'absence d'éruptions généralisées, enfin par l'inefficacité de l'iodure.

Le traitement est resté longtemps très incertain. Le traitement général par le mercure et l'iodure est complètement inefficace. On a tenté la des-

truction du tissu de granulations par des caustiques : camphre et acide phénique, onguent créosoté et acide salicylique (Conyers et Daniels); mais des récidives se produisent presque toujours; l'excision large est préférable (Jeanselme). Burton Cleland pratique à la fois l'excision, le curettage et la cautérisation chimique ou ignée suivis de lavages au permanganate et de tamponnements à la poudre de calomel; il répète fréquemment ces interventions, poursuivant chaque récidive, chaque nodule nouvellement formé. On a eu recours aussi à la radiothérapie.

A la suite des recherches bactériologiques récentes, De Souza Araujo, Bonne (1) ont expérimenté avec succès l'*émétique*; ils pratiquent des injections intra-veineuses avec une solution à 1 pour 100, en sérum physiologique, stérilisée par filtration à la bougie de porcelaine. Les injections sont faites tous les deux jours. On commence par injecter 5 c. c. et on augmente progressivement jusqu'à 10 c. c. Le traitement est en général bien supporté; quelquefois surviennent des malaises, fièvre, céphalée, nausée, douleurs musculaires, qui n'obligent pas d'ailleurs à l'interrompre. On constaterait une amélioration dès la 6e injection; il faut en faire 20 à 30 pour obtenir la cicatrisation complète; il est bon de les prolonger encore quelques jours après la guérison. En même temps que ce traitement général l'auteur recommande de faire localement des applications de compresses imprégnées de la même solution d'émétique, mais celles-ci sont souvent irritantes et provoquent une vive réaction locale.

1. C. Bonne. Trois cas de granulome vénérien traités par l'émétique. J. Trop. M. Londres, 1917, XX, 109.

GOUNDOU

Par Ch. JOYEUX

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Les traités classiques décrivent, sous le nom de *goundou* ou *ànakré*, une ostéite du maxillaire supérieur, observée surtout en Afrique occidentale, essentiellement caractérisée par le développement de deux tumeurs symétriques de chaque côté du nez. D'après divers auteurs, le goundou n'est qu'une manifestation isolée de lésions pouvant affecter tout le système osseux, qui seraient à rattacher au pian.

Historique. — Cette affection a été signalée pour la première fois en 1882, par Mac Alister, dans un rapport à l'Académie royale d'Irlande : il désignait les malades sous le nom d' « Hommes à cornes » de l'Afrique. Quelques années après, Lamprey, puis Strachan en donnaient une nouvelle description. Ch. Maclaud en fit une excellente étude à la Côte d'Ivoire (1), généralement reproduite dans les ouvrages didactiques. Il constata également la maladie chez le singe. En 1900, A. J. Chalmers émit l'hypothèse que le goundou était une manifestation du pian (2). Cette opinion fut admise assez difficilement. Plus tard, divers auteurs observèrent, tant chez l'homme que chez le singe, les lésions des os longs coexistant avec le goundou. Botreau-Roussel qui a pu examiner un grand nombre de malades à la Côte d'Ivoire, a repris récemment l'hypothèse de Chalmers et admet qu'il s'agit de lésions pianiques tertiaires (3). Clapier arrive à des conclusions à peu près analogues dans l'Oubangui (4).

Répartition géographique. — Les principaux foyers de goundou se trouvent en Afrique occidentale, surtout à la Côte d'Ivoire et à la Gold Coast. Il existe également, mais moins fréquent, au Congo, dans l'Est africain, le Soudan anglo-égyptien. Enfin il est aussi connu, quoique rarement observé, en Chine méridionale, à Sumatra, au Brésil, au Venezuela, en Australie, aux Philippines et dans diverses îles de l'Océanie. Nous aurons occasion de revenir sur cette répartition en discutant l'étiologie.

Etude clinique. — Le goundou proprement dit (nous désignons ainsi tumeurs symétriques du maxillaire supérieur) commence souvent dans l'enfance, c'est-à-dire, si on admet l'origine pianique, après une poussée de cette maladie qui n'est pas rare dans les premières années de la vie. Généralement le début s'accompagne de céphalée intense. Les tumeurs, d'abord très petites, s'accroissent à mesure que l'individu avance en âge. Elles peuvent atteindre un volume énorme, devenir aussi grosses que le poing. Elles gênent alors la vision et, dans les cas extrêmes, peuvent entraîner la

1. *Arch. de Méd. navale*, 1895. — 2. *Lancet*, vol. I, 1900.
3. *Soc. de Path. exot.*, 1917, p. 480. Article « Pian » du *Traité de Pathol. médicale*, 1921.
4. *Annales de méd. et de pharm. coloniales*, p. 75, 1921.

cécité. Elles sont indurées, indolores, le plus souvent symétriques, rarement unilatérales; plus rarement encore, on note des tumeurs supplémentaires. Cette infirmité donne au malade un aspect repoussant. Bien entendu, on observe tous les degrés dans le développement de ces tumeurs qui peuvent évoluer très rapidement, rester stationnaires, etc.

Mais le goundou peut s'observer à d'autres os qu'au maxillaire supérieur. La statistique suivante, que j'emprunte à Botreau-Roussel, indique la localisation des ostéites :

Sur 130 malades, cet auteur a observé :

Tumeurs paranasales	121	Tibia	69
Autres tumeurs du maxill. supérieur.	23	Péroné	5
Maxillaire inférieur	16	Fémur	4
Os malaire	1	Cubitus et radius	5
Crâne	2	Clavicule	3

D'après ce tableau, il semble que les tumeurs paranasales soient les plus fréquentes; en réalité ce sont les plus gênantes et c'est pour en être débarrassés que les indigènes viennent surtout consulter le médecin, tandis que les autres passent inaperçues. Des examens méthodiques montrent que c'est principalement le tibia qui est atteint.

Les ostéites consistent surtout en hypertrophies, atteignant les épiphyses et les apophyses. Les extrémités articulaires sont déformées, les mouvements de flexion et d'extension sont gênés, les os se courbent, le tibia présente la forme en lame de sabre, les phalanges sont renflées en fuseau. Clapier a noté que ces manifestations, y compris le goundou paranasal, ne sont presque jamais isolées et se montrent, sur chaque individu, suivant des groupements cliniques variés. D'après Botreau-Roussel, on les voit apparaître, soit pendant l'éruption secondaire de pian (44 pour 100 des cas), soit peu de temps après (49 pour 100), soit longtemps après (7 pour 100). Leur formation est accompagnée de vives douleurs, avec exacerbations nocturnes.

Anatomie pathologique. — La radiographie montre, d'après Maul, une raréfaction osseuse, ovalaire, à grand axe dirigé dans le sens de l'os. D'après Botreau-Roussel, le canal médullaire disparaît et l'os tout entier prend un aspect spongieux. A. Léger, qui a étudié les lésions de l'homme et du singe au point de vue histologique (1), les définit ainsi : il s'agit d'abord d'une irritation du tissu médullaire, provoquant une raréfaction du tissu propre de l'os et caractérisée par une production active d'éléments embryonnaires. Plus tard, il se forme une ostéosclérose, donnant du tissu fibreux en plus ou moins grande quantité et une surproduction de tissu osseux, d'où l'augmentation de poids et de volume.

Étiologie. — Nous avons vu que pour Chalmers le goundou était une manifestation pianique et que cette hypothèse avait été reprise récemment par Botreau-Roussel. Examinons impartialement le bien fondé de cette théorie et les objections qui peuvent lui être faites.

Le goundou, aussi bien que le pian, sont beaucoup plus fréquents chez l'indigène que chez l'Européen; ce qui cadre avec l'hypothèse uniciste.

Dans certaines régions, les indigènes attribuent les deux maladies à une même cause. Au cours d'une tournée faite en septembre 1914 dans la cir-

1. *Bull. Soc. path. exot.*, p. 210, 1911.

conscription de Zuénoula (cercle de Bouaflé, Côte d'Ivoire), Neveux note cette croyance chez les tribus Gouros qui donnent le même nom « dougou » au pian et au goundou (Observation inédite du Dr Neveux). Clapier mentionne des faits analogues dans Oubangui.

Botreau-Roussel, par l'interrogatoire de ses malades, a presque toujours pu s'assurer que l'apparition du goundou avait été précédée par une maladie éruptive, portant un nom spécial dans le dialecte du pays. Il a eu l'occasion d'observer cette maladie plusieurs fois : c'était du pian typique, le diagnostic ayant été confirmé au laboratoire. Deux malades atteints de goundou, qui prétendaient n'avoir jamais eu l'affection éruptive en question, ont été inoculés avec du virus pianique ; ils sont restés réfractaires (on sait que le pian confère l'immunité).

Clapier, dans l'Oubangui, arrive à des conclusions semblables, en

Fig. 1. — Goundou paranasal, avec hyperostose des phalanges. D'après une photographie du Dr Neveux.

Fig. 2.
Goundou (d'après Manson).

notant cependant que la proportion des porteurs de goundou, par rapport aux malades atteints de pian (12 pour 600), est plus faible qu'à la Côte d'Ivoire.

Voyons maintenant les objections. Si la répartition du pian et du goundou cadre sur la côte d'Afrique, il n'en est pas de même ailleurs. Le goundou est bien signalé à peu près dans toutes les contrées tropicales, mais il est rare en dehors de sa région de prédilection, tandis que le pian est très commun en beaucoup d'endroits. Au Laos, d'après Jeanselme (1) le pian est endémique et le goundou totalement inconnu. E. Brumpt (*ibid.*) différencie le goundou proprement dit des ulcérations pianiques de la cloison nasale, qu'il propose d'appeler pseudo-goundou. Chalmers, il est vrai, attribuait la fréquence du goundou dans les races de la Côte d'Afrique, à une disposition anatomique spéciale des vaisseaux du nez qui favoriserait la formation de cette lésion.

La présence du goundou chez les singes vient encore compliquer la ques-

1. *Bull. Soc. path. exot.*, 1909, p. 219.

tion. De nombreux observateurs : Maclaud, Roques et Bouffard (1), Marchoux et Mesnil (2) ont signalé soit les tumeurs paranasales, soit l'ostéite généralisée chez diverses espèces de singes d'Afrique occidentale. Peut-on identifier cette affection au goundou humain? Mesnil et Marchoux, Bouffard notent que les parois de la boîte cranienne sont hypertrophiées dans le goundou du singe, ce qui n'a pas lieu pour celui de l'homme. Cependant A. Léger, étudiant comparativement l'histologie pathologique des deux affections, les trouve tout à fait superposables, caractérisées par le processus que nous avons résumé plus haut. Personnellement, pendant quatre années de pratique d'Assistance médicale en Haute-Guinée, je ne me rappelle pas avoir vu de goundou chez l'homme, entendant par là les tumeurs paranasales typiques. Au contraire, j'en ai observé souvent chez deux espèces de singes : le chimpanzé (*Troglodytes niger* E. Geoff.) et surtout le Cynocéphale (*Papio sphinx* E. Geoff.). On sait que les singes, surtout les Anthropoïdes, sont sensibles à l'inoculation du pian. Il faudrait admettre qu'ils contractent aussi la maladie dans la nature, pour accorder la théorie pianique du goundou et celle de l'unicité des lésions humaines et simiesques.

En somme, l'hypothèse de Chalmers est séduisante, appuyée sur de solides arguments, néanmoins elle ne répond pas à toutes les objections. Il serait désirable que l'on employât la méthode expérimentale pour la vérifier. L'inoculation de virus pianique aux singes d'Afrique occidentale permettrait peut-être de résoudre cette intéressante question.

Pronostic. — Le goundou paranasal, outre l'aspect disgracieux qu'il donne au malade, peut entraîner la limitation du champ visuel et parfois la cécité. L'ostéite des os longs provoque l'impotence fonctionnelle plus ou moins grande des mouvements articulaires, il en résulte souvent des troubles de la marche. Clapier a remarqué qu'un grand nombre d'indigènes sont réformés au moment du recrutement, à cause de ces lésions. Cependant, d'après cet auteur, elles finissent par régresser et n'entraînent d'infirmités permanentes que dans le vingtième des cas de pian environ.

Traitement. — Le traitement dépend du moment où le malade est examiné. S'il s'agit d'un sujet atteint de pian, il est évident qu'il faudra soigner cette dernière maladie avant tout. Les injections intra-veineuses de novarsénobenzol réussissent particulièrement bien dans l'éruption pianique. Mais lorsque les lésions ont commencé à se développer, il faut intervenir chirurgicalement. Depuis longtemps, les médecins des colonies pratiquent ces opérations : Strachan, Chalmers, dans les possessions anglaises, Gouzien et Roques à Kayes ont procédé à des ablations de goundou paranasal. Botreau-Roussel a enlevé 115 tumeurs par résection sous-périostée à la Côte d'Ivoire. Il a obtenu de bons résultats et n'a jamais observé de récidive.

Prophylaxie. — Si l'origine pianique du goundou est définitivement démontrée, la prophylaxie des deux maladies se confondra. On sait que le pian se contracte par contact direct. C'est en évitant la promiscuité dans laquelle vivent les indigènes, en portant des vêtements propres, en isolant les malades que l'on se préservera de l'affection.

1. *Bull. Soc. path. exot.*, p. 295, 1908. *Ibid.*, p. 216, 1909.
2. *Bull. Soc. path. exot.*, p. 150, 1911.

PIAN ET BOUBA

Par Ch. JOYEUX

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Sous le nom de *pian*, on désigne une affection tropicale, voisine de la syphilis, mais réduite à des manifestations cutanées, dont l'agent pathogène est un Tréponème.

Le terme populaire de *Bouba* est employé en Amérique du Sud pour nommer diverses maladies se ressemblant plus ou moins : leishmaniose brésilienne, blastomycose, pian. Nous l'envisagerons seulement dans ce dernier sens et le considérerons comme un synonyme local de pian.

Synonymie. — En raison de sa répartition géographique disséminée, la maladie porte une foule de noms indigènes, empruntés à divers dialectes. Voici les principaux : *Yaws*, dans les colonies anglaises; *Frambœsia*, employé par les auteurs allemands et italiens; *Changou*, à Madagascar; *Ki-mo* en Indo-Chine; *Bouba*, en Amérique du Sud, etc.

Historique. — Les manifestations du pian, faciles à observer, paraissent avoir été connues depuis très longtemps. Les premiers médecins qui visitèrent l'Amérique au XVI^e^ siècle font déjà mention de cette maladie. Bontius, en 1718, signale sa présence en Asie; on en trouve de longues descriptions dans tous les ouvrages de médecine navale et tropicale du siècle dernier.

Son étude scientifique est commencée par Paulet (1848), qui démontre, par l'expérimentation humaine, que le liquide de l'éruption est contagieux et que l'affection peut se contracter par contact avec un malade. Charlouis (1881) répète ces expériences et prouve en outre qu'il s'agit d'une affection différente de la syphilis. Un nègre atteint d'éruption pianique est inoculé de la syphilis; cette dernière évolue normalement et indépendamment de l'autre maladie.

Il ne restait plus qu'à découvrir l'agent pathogène; de nombreux cocci avaient été incriminés par divers auteurs, mais c'est à Castellani que revient l'honneur d'avoir mis en évidence le parasite qui est un Tréponème, très voisin de celui qui cause la syphilis (1905).

Enfin, dans ces dernières années, on s'est surtout efforcé d'établir, par l'expérimentation sur le Singe, les relations qui existent entre le pian et la syphilis; nous y reviendrons plus loin.

Distribution géographique. — Il existe trois foyers importants de pian. Le premier est américain. L'affection est endémique dans la Guyane

anglaise, le Vénézuéla, la Colombie et le Brésil. On l'observe rarement dans l'Amérique du Nord, où quelques cas ont été signalés dans les contrées méridionales.

Le second foyer est africain : le pian est répandu dans toute la côte occidentale d'Afrique et s'étend jusqu'à l'Angola, s'avançant dans toute la profondeur du Congo. Sur la côte orientale, on le trouve surtout en Mozambique. Il est moins fréquent en Afrique australe, au Soudan anglo-égyptien, et très rare dans l'Afrique du Nord.

Le troisième foyer est asiatique : il comprend une partie de l'Inde, l'archipel Malais, le Cambodge, le nord de l'Australie.

Outre ces foyers principaux, on a signalé le pian dans quelques îles océaniennes, notamment en Polynésie, Nouvelle-Calédonie, îles Fidji, Loyalty, Samoa, Tonga, Salomon et Marshall.

Réceptivité des races. — Le pian est plus commun chez les indigènes, dans la classe pauvre, que chez le colon européen. Ce dernier n'est cependant aucunement immunisé et contracte parfaitement la maladie. Toutes les races humaines sont donc réceptives et le mode de vie des indigènes est seul à incriminer comme causant la plus grande fréquence de l'affection chez eux.

Symptomatologie — Pour la commodité de la description, nous allons envisager plusieurs périodes qui peuvent d'ailleurs chevaucher les unes sur les autres.

Incubation. — Dans les expériences relatées ci-dessus, l'incubation a varié de 12 à 20 jours. D'autre part, elle paraît beaucoup plus longue lorsqu'il s'agit d'affections contractées naturellement et peut atteindre plusieurs mois.

Invasion. — Caractérisée par des phénomènes généraux, que nous grouperons sous deux rubriques : fièvre pouvant atteindre 40°, s'accompagner de frissons, de céphalalgie intense et douleurs rhumatoïdes surtout dans les os longs. Signalons aussi des troubles digestifs. Ces manifestations ne sont d'ailleurs pas toujours aussi marquées, elles peuvent passer inaperçues.

Lésions cutanées. — La peau prend un aspect rugueux et se couvre de fines macules à peine visibles à l'œil nu, surtout lorsqu'elles siègent sur une peau foncée. Puis on observe de petites squames irrégulièrement arrondies, plus ou moins confluentes suivant les cas. Le tout généralement accompagné de prurit.

Les phénomènes se calment parfois et une période de guérison apparente suit, mais cet état peut persister pendant toute la durée de l'affection et présenter des recrudescences à chaque nouvelle poussée.

C'est alors qu'apparaît l'*éruption* caractéristique. Elle débute la plupart du temps par une lésion isolée, comparable à un accident primitif. Le siège est extragénital, souvent sur les membres. Les excoriations, les pustules vaccinales, les lésions de gale sont un terrain favorable pour son développement. C'est une papule ronde de 1 à 2 centimètres de diamètre, assez semblable à un furoncle, portant en son centre un point jaune. Mais, au

lieu de pus, on y trouve une substance caséeuse, fréquemment un poil se voit au milieu (Nicholls). La lésion peut rétrocéder, souvent elle continue à évoluer et donne le bouton pianique. Elle grossit, se trouve recouverte par la substance caséeuse dont nous venons de parler, qui lui forme une croûte superficielle. Lorsqu'on la détache, on trouve au-dessous un bourgeon papillomateux, saignant, ressemblant à une mûre ou à une framboise, c'est cet aspect caractéristique qui lui a valu le nom de *Frambœsia*. Le prurit qui avait accompagné son développement disparaît et le papillome est absolument indolore. On peut, sans provoquer de douleur, le toucher avec un acide (Manson). C'est là une bonne indication pour le diagnostic. Telle est la lésion-mère du pian, ainsi appelée dans divers dialectes « mama pian », « mother yaw », « buba madre ». Elle dure généralement plusieurs semaines. Puis le bouton pianique disparaît en laissant une cicatrice blanchâtre d'abord, foncée ensuite.

Fig. 1. — Eruption pianique très sévère : éléments du type commun disséminés sur la face. Nombreux placards nummulaires et polycycliques, du type syphiloïde, sur les membres inférieurs. (Enfant du Bas-Laos.) (D'après Jeanselme, *Cours de Dermatologie exotique*).

Les choses peuvent en rester là, mais souvent, au bout d'un temps plus ou moins long, pouvant atteindre plusieurs mois, il apparaît une autre éruption, qu'on peut qualifier de secondaire. Elle est, la plupart du temps, précédée d'une période de phénomènes généraux semblables à ceux que nous avons étudiés; mais, au lieu de se borner à une lésion unique, elle s'étend à une région et peut même se généraliser à tout le corps. L'aspect des boutons pianiques est le même que celui de la lésion primitive. Cette homogénéité facilite le diagnostic en donnant un caractère assez spécial à la maladie, c'est sans doute pour cette raison qu'elle a été observée depuis si longtemps. Signalons cependant la forme circinée de l'éruption; lorsque le centre d'un bouton guérit, la périphérie seule reste atteinte, d'où l'aspect en cocarde.

Les localisations pianiques se font surtout sur les parties découvertes, sur le pourtour des lèvres, de l'anus; cependant les muqueuses sont très rarement atteintes. Les plis de l'aine, du genou, du coude, de l'aisselle sont également des endroits de prédilection du pian. A la face palmaire et surtout plantaire, il revêt une gravité particulière. La lésion se développe sous

les couches cornées épidermiques en provoquant de vives douleurs qui diminuent lorsque la peau se fend, laissant une large ulcération. Ces accidents, d'après Chalmers et Archibald, peuvent être graves au point de faire confondre le pian avec un mycétome. L'examen microscopique du pus ne montrant ni grains ni filaments, ni corps éosinophiles, facilitera le diagnostic. Enfin, lorsque le pian se localise sur les ongles, on observe une forme d'onyxis persistante, qui, d'après Jeanselme, favorise probablement la réinfection par grattage.

Cet aspect dure un temps variable, de quelques semaines à plusieurs mois; puis l'éruption diminue, les papillomes s'affaissent, finalement tout rentre dans l'ordre en laissant des cicatrices ayant l'aspect du vitiligo.

L'éruption pianique s'accompagne de symptômes divers qui peuvent parfois manquer.

On observe souvent de l'adénite banale qui prend rarement la forme suppurée. Outre les douleurs rhumatoïdes et ostéocopes de la période d'invasion, on constate de la périostite, surtout au niveau des phalanges digitales, simulant plus ou moins le spina ventosa. Quant aux articulations, elles deviennent douloureuses, on y perçoit de la fluctuation, rarement de l'arthrite suppurée. Ce sont surtout les grosses articulations qui sont atteintes. Enfin l'hyperhydrose est fréquente.

Dans la plupart des cas, la maladie se termine à ce moment; cependant certains auteurs, notamment Castellani, admettent une période tertiaire qu'ils décrivent ainsi.

Elle est caractérisée par des nodosités gommeuses pouvant se disséminer dans tout l'organisme. Celles qui se trouvent dans le tissu cellulaire sous-cutané se ramollissent en produisant de profondes ulcérations à bords taillés à pic et à fond granuleux. Plus souvent encore, on observe de vastes ulcérations fongueuses de forme irrégulière. En guérissant, ces lésions laissent de grandes cicatrices, parfois vicieuses, provoquant des rétractions.

Il existe également des lésions osseuses. Castellani pense que la gangosa n'est autre qu'une manifestation tertiaire de pian. Rappelons que l'on appelle ainsi une affection assez mal connue, caractérisée surtout par des ulcérations naso-pharyngiennes, s'accompagnant de nécrose. On l'a distinguée de la syphilis par sa distribution géographique, l'absence du Tréponème pâle et l'inefficacité du traitement spécifique.

Enfin, d'après Harper et d'autres auteurs, il pourrait y avoir des accidents quaternaires, tabes et paralysie progressive.

Agent pathogène. — *Treponoma pertenue* (Castellani, 1905). Synonymie : *Spirochœta pertenuis* Castellani, 1905; *Spirochœta pallidula* Castellani, 1905.

Morphologie. — En 1905, Castellani décrivit dans les lésions pianiques un Tréponème, très voisin de *Treponema pallidum* (Schaudinn et Hoffmann, 1905), parasite de la syphilis. H. Noguchi, faisant une revision du groupe des Spirochètes (*sensu lato*), l'a maintenu dans le genre *Treponema* (Schaudinn, 1905), dont le type est *T. pallidum*, ainsi défini : corps spiralé, flexible,

avec filaments terminaux, sans membrane ondulante, tours de spires rigides, surtout régulières, pendant la vie ou après la mort.

Treponema pertenue, dont nous avons à parler, est un organisme très fin, comme l'indique son nom. On peut l'observer à l'état frais en utilisant l'éclairage à fond noir; les méthodes dérivées du Romanovsky le colorent assez difficilement, le procédé de Fontana-Tribondeau : mordançage au tanin et imprégnation au nitrate d'argent donne de bons résultats. Le parasite mesure généralement 7 à 20 μ de long, présentant d'ailleurs des variations de taille assez considérables. Les extrémités sont effilées ou obtuses. Il se différencie morphologiquement de *Treponema pallidum* par ses tours de spires moins réguliers et sa forme générale plus effilée, il est un peu plus réfringent à l'état frais. Mais ce sont là des différences minimes sur lesquelles d'ailleurs les descriptions des auteurs ne concordent pas toujours. La véritable distinction se fait par les méthodes biologiques dont nous allons parler.

La présence de *T. pertenue* est constante dans les lésions primaires non encore ulcérées, avant que les croûtes soient tombées. On le trouve ensuite associé à d'autres Tréponèmes : *refringens*, *tenuis obtusa*, *tenuis acuminata* et à une foule de microbes. Il existe dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle des os. Le liquide céphalo-rachidien ne le contient pas, ni le sang. Cependant ce dernier inoculé aux animaux leur communique la maladie, il est donc virulent.

Castellani a décrit des corps arrondis, contenant des ponctuations chromatiques, intra-leucocytaires ou libres, qui auraient peut-être un rapport avec le cycle évolutif du parasite. L'auteur n'est d'ailleurs pas affirmatif.

Culture. — *T. pertenue* a été cultivé par Noguchi en utilisant une technique très compliquée dans le détail de laquelle nous ne pouvons entrer ici. Il perd d'ailleurs sa virulence dans ces conditions artificielles et ses inoculations demeurent négatives.

Étude expérimentale. — **Syphilis et pian.** — Neisser, Baermann et Halberstädter, puis Castellani ont inoculé le pian à divers singes et réussi à conserver le virus par passages d'un animal à l'autre. La période d'incubation varie de 16 à 92 jours. Chez les Singes inférieurs (*Macacus*, *Semnopithecus*) on n'obtient qu'une éruption primaire; le *T. pertenue* se trouve dans la rate et dans les ganglions lymphatiques ainsi que dans la lésion. Chez l'Orang-Outang, Halberstädter a obtenu en outre une éruption secondaire. Nichols et Castelli ont aussi inoculé le Lapin avec succès.

Nous avons déjà dit que le sang des malades donnait le pian au Singe, au contraire du liquide céphalo-rachidien.

Grâce à ces expériences, on a pu préciser les rapports du pian et de la syphilis. Nous savons que les manifestations cutanées syphilitiques peuvent être confondues avec le pian et que, d'autre part, les Tréponèmes de ces affections sont très difficiles à distinguer. Aussi pendant longtemps un certain nombre de médecins ont cru devoir réunir les deux maladies sous une même étiquette. Cependant, dès 1881, Charlouis avait inoculé la syphilis avec succès à un sujet atteint de pian. Les auteurs précédents, reprenant

cette expérience sur le Singe, ont confirmé ce premier résultat. L'animal ayant reçu du virus pianique est sensible au virus syphilitique et réciproquement. Cependant Levaditi a constaté que les Singes immunisés contre le pian ne le sont pas contre la syphilis, mais que ceux qui sont immunisés contre la syphilis le sont partiellement contre le pian. L'organisme ne deviendrait réceptif à l'inoculation du deuxième virus que lorsque les Tréponèmes du premier sont disparus. D'autre part, Castelli a montré que, chez le lapin, les deux Tréponèmes donnent deux affections d'allure clinique différente.

De tous ces faits, on peut conclure que le pian et la syphilis ont entre eux d'étroites ressemblances, mais ne sont pas identiques.

Anatomie pathologique. — L'étude histologique du bouton pianique a été faite par Jeanselme. Le début se fait dans la couche superficielle du derme dont les papilles s'hypertrophient. On observe une dilatation des capillaires sanguins et lymphatiques et une abondante infiltration de plasmocytes. L'épiderme est considérablement épaissi, grâce à la multiplication des assises du corps muqueux de Malpighi. « En résumé, entre la lésion histologique du pian et celle de la vérole, il existe des différences fondamentales : en premier lieu, le plasmome pianique est peu développé, il n'est pas dense, continu et centré par des axes vasculaires comme celui de la syphilis; en second lieu, les altérations des vaisseaux relevés dans un élément de pian sont celles qui appartiennent aux bourgeons charnus, ce ne sont pas ces vascularités avec épaississement considérable des parois vasculaires qui caractérisent la syphilis. » (Jeanselme.)

Réactions biologiques. — Elles ont été étudiées par Schüffner et par Violle. La réaction de Wassermann est nettement positive au début de l'affection, puis le pourcentage des cas positifs diminue ensuite.

Contagion. — Nous avons dit que l'accident primitif se développait au niveau d'une excoriation, d'une pustule vaccinale, d'une lésion de gale. Il semble qu'une solution de continuité des téguments soit nécessaire pour la pénétration du Tréponème.

La contagion se fait surtout par contact direct. La promiscuité dans laquelle vivent les indigènes est un élément favorisant pour la dispersion de la maladie. Souvent l'étiologie est facile à observer : ainsi les nourrices contaminées par leur nourrisson ont leur accident primitif au sein. Le linge souillé, les objets usuels passant des malades à des sujets sains jouent probablement un certain rôle dans la contagion.

Les Mouches suçant le pus de boutons pianiques et allant se poser ensuite sur des parties saines du corps doivent aussi contribuer à la dissémination du pian. Castellani examinant des mouches (*Musca domestica* L. et espèces voisines) qui s'étaient nourries sur des papillomes pianiques a retrouvé le *Treponema pertenue* dans leur tube digestif.

Diagnostic. — Le diagnostic est généralement facile lorsqu'on se trouve

en présence de l'éruption typique. Seule la syphilis pourrait être confondue avec le pian. Les anamnestiques (phénomènes généraux du début, prurit), l'allure générale, le siège des lésions qui ne touchent presque jamais les muqueuses, enfin la répartition géographique de l'affection fournissent de bons caractères pour la distinction des deux maladies.

Le *Treponema pertenue* se voit en grande abondance dans les lésions non ulcérées, il devient rare et disparaît ensuite.

Pronostic. — Le pronostic est généralement bénin. La maladie guérit d'elle-même sans soins particuliers.

Cependant, dans les milieux indigènes, on observe parfois des infections secondaires, dues à la négligence et à la malpropreté. Il peut alors en résulter des plaies phagédéniques, parfois des septicémies avec toutes leurs conséquences. Ce sont là d'ailleurs des raretés et les statistiques accusent moins de 1 pour 100 de mortalité.

Traitement. — Les soins d'hygiène locale consisteront en nettoyages fréquents de la peau, pansement des boutons avec divers antiseptiques. Il conviendra d'y ajouter le traitement général. Le mercure donne des résultats assez douteux, l'iodure de potassium convient mieux. Actuellement on préconise surtout le néo-salvarsan et les produits arsenicaux similaires. La technique des injections est la même que pour la syphilis, ainsi que la posologie. Généralement les symptômes s'amendent dès la première injection; trois à six suffisent pour amener la guérison complète. L'émétique associé à l'iodure de potassium donne aussi de bons résultats.

FIÈVRES RÉCURRENTES

Par

Charles NICOLLE et L. BLAIZOT

Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis. Chef de laboratoire de l'Institut Pasteur de Tunis.

Ce groupe renferme deux maladies distinctes que sépare, plus que leurs parasites très voisins et leurs symptômes assez semblables, le mode particulier de transmission de chacune. Des deux, la plus récemment connue est celle dont le mode de propagation a été le premier élucidé : la *fièvre des tiques* (tick-fever) qui sévit dans toute l'Afrique intertropicale. L'autre, dont l'aire de distribution géographique est beaucoup plus étendue, a d'abord été décrite en Europe et retrouvée successivement dans les autres parties du monde. Bien que les rechutes fébriles appartiennent en commun aux deux maladies, c'est cependant à la dernière seule qu'on réserve la dénomination de *fièvre récurrente*.

Nous décrirons séparément les symptômes cliniques, ainsi que l'étiologie de ces deux affections. Leur parenté nous permettra de traiter, dans un chapitre commun, ce qui concerne leur étude expérimentale et leur traitement.

1° FIÈVRE RÉCURRENTE

Les Anglais disent relapsing-fever, les Allemands rückfallfieber.

HISTORIQUE

C'est en Écosse que la notion de l'existence particulière de cette maladie se fit jour pour la première fois; elle y fut décrite au cours de l'épidémie de 1843, par Craigie et Henderson qui, du même coup, identifièrent cette épidémie à d'autres qu'on avait observées antérieurement en Irlande, en 1800-1801, puis en 1817-1819. Il ne faut pas s'étonner de voir la connaissance de la fièvre récurrente s'affirmer pour la première fois dans le Royaume-Uni; la maladie s'y était montrée déjà sous formes d'épidémies nombreuses pendant le cours du XVIII[e] siècle : à Dublin, en 1758, 1741, 1745, 1748 et 1764; à Plymouth en 1741, comme en témoignent rétrospectivement les descriptions de Rutty et Huxham.

Jusqu'en 1873, partout où on la décrivit, elle fut reconnue seulement par

ses symptômes cliniques. A cette date, Obermeier découvrit son agent pathogène dans le sang des malades en période fébrile; aussi le désigne-t-on justement sous le nom de *Spirochaete Obermeieri*.

La découverte d'Obermeier inaugura l'ère expérimentale de l'étude de la maladie. Les premiers efforts, tentés dans cette voie, eurent pour résultat de reproduire l'infection humaine sur divers animaux, ce qui permit l'entretien indéfini du virus dans les laboratoires. C'est grâce à cette conservation du virus, inaugurée depuis des années, qu'Erhlich et Hata purent poursuivre patiemment leurs études de chimiothérapie contre les infections à spirochètes; elles ont abouti en 1911 à la découverte de plusieurs substances douées d'énergiques propriétés spirillicides.

Cet utile progrès devait avoir un contre-coup heureux. En procurant aux médecins une arme certaine contre la fièvre récurrente, il leur devint possible de chercher sur l'homme certaines constatations que n'auraient pu fournir les expériences sur les animaux de laboratoire. Nous lui devons d'avoir pu établir en 1913 le mode et le mécanisme exacts de propagation de l'infection.

Ces recherches ont fait de la fièvre récurrente l'une des maladies humaines les plus parfaitement connues.

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

Jadis, l'Irlande constituait un des foyers les plus importants de l'infection; la maladie semble avoir été importée de ce pays en Écosse et en Angleterre. Comme le typhus exanthématique, elle y est devenue rare aujourd'hui.

Elle est toujours endémique en Russie et en Pologne. C'est de ces contrées que sont parties les nombreuses épidémies de Silésie, de Prusse, de Galicie et de Bohême. En Russie, elle sévit de la Baltique à la mer Noire, où son foyer le plus important est représenté par Odessa; elle se relie par cette voie aux divers foyers méditerranéens; celui de Roumanie, celui de Bosnie-Herzégovine; ceux de Syrie, d'Égypte, de Tripolitaine, de Tunisie, d'Algérie et du Maroc. La guerre mondiale 1914-1918 a étendu singulièrement l'aire de ses ravages. Des épidémies de fièvre récurrente ont toujours accompagné celles de typhus exanthématique; mais concernant une maladie moins grave, elles ont été parfois confondues sous l'étiquette générale de typhus.

La fièvre récurrente a été décrite par Mackie aux Indes anglaises (Bombay). Les relations de Schneider montrent son existence en Perse. Elle est fréquente en Chine. Elle a été trouvée à New-York par Ch. Norris. Il n'existe guère de point du globe, récemment exploré au point de vue médical, sur lequel on ne l'ait observée en quelque centre; aucune condition climatérique ne paraît s'opposer à son extension.

Ch. Nicolle et L. Blaizot.

SYMPTOMATOLOGIE

L'évolution, plus que les symptômes eux-mêmes, caractérise la fièvre récurrente. Elle débute habituellement par un brusque malaise, rapidement suivi de courbature généralisée, de céphalée violente et de fièvre. La face devient rouge et chaude, les yeux injectés; on note souvent de petits frissons et des nausées. Ce début ressemble à celui de la grippe.

Au bout de quelques heures, le malade, en proie à une sensation intense de lassitude, doit s'aliter. La courbature et la céphalée augmentent, la température dépasse 39°; le pouls, rapide, reste bien frappé. Le tableau clinique, qui persistera plusieurs jours, se trouve dès lors constitué. Le malade se présente couché, abattu, mais avec toute sa connaissance; sa face est congestionnée, ses yeux larmoyants, sa peau brûlante. Chaque mouvement réveille les douleurs; les articulations sont libres, mais tous les muscles paraissent douloureux. La céphalée et la courbature demeurent les symptômes dominants. Dès le début, l'insomnie est complète, les quelques instants de sommeil sont entrecoupés de rêves, parfois de délire. Durant les premiers jours, les petits frissons du début se répètent fréquemment; le malade accuse lui-même la sensation d'être brûlant. L'appétit, complètement disparu, fait place à une soif vive, qui détermine souvent des vomissements par la quantité de liquide absorbée. La langue est rouge sur les bords, saburrale au milieu, elle reste humide; la constipation est de règle. Le ventre n'est pas ballonné, mais douloureux à la pression au niveau des régions épigastrique, hépatique et splénique. Rapidement, le foie et la rate s'hypertrophient; en 24 à 48 heures, la rate double ou triple son volume. Vers le 4e jour, apparaît une légère jaunisse. Les urines qui, dès le début, étaient rares et foncées deviennent alors franchement ictériques. Cet ictère se rencontre à un degré plus ou moins accentué dans environ la moitié des cas. Le pouls concorde avec la température; il bat presque constamment aux environs de 120. La respiration reste normale; on note parfois un peu d'oppression.

Cet état persiste sans rémission pendant 7 jours; seul, l'abattement augmente; puis, survient un accès de sueurs profuses; le malade sort alors de sa torpeur, il urine abondamment, la température passe rapidement de 40° à 37° et le pouls diminue parallèlement de fréquence. Fatigué par cette sudation abondante, le patient demeure abattu, mais il accuse une sensation de bien-être extrême et se déclare guéri. Bientôt il réclame à manger; le ventre reste encore un peu douloureux, le foie et la rate un peu gros, mais déjà on constate une diminution considérable de leurs dimensions. Du côté de la rate, les modifications de volume sont si rapides qu'on a pu comparer l'organe à un accordéon.

Pendant quelques jours, le malade se croit guéri, ses forces reviennent, il demande à se lever. Cet état d'apyrexie dure de 4 à 15 jours; puis, subitement, un nouvel accès éclate, semblable au premier. Bien que plus court d'ordinaire, il paraît cependant plus grave, si le malade ne s'est pas

rétabli complètement pendant la période d'apyrexie. De nouveau, foie et rate s'hypertrophient; ce second accès est plus fréquemment encore accompagné d'ictère. Vers le 5e jour, une nouvelle crise de sudation termine cette rechute; elle laisse le patient plus prostré. Parfois, après une période d'apyrexie d'environ une semaine, on assiste à un troisième accès habituellement moins violent que les précédents.

La convalescence est relativement rapide, quoique le malade conserve pendant quelque temps de l'asthénie générale et une sensibilité douloureuse des masses musculaires. La douleur splénique à la pression persiste parfois plus longtemps; mais tous ces symptômes s'atténuent en somme assez rapidement et les forces reviennent, amenant la guérison définitive.

Tel est le tableau clinique habituel. Chacun des symptômes peut présenter des modifications capables d'imprimer un aspect un peu particulier à la maladie.

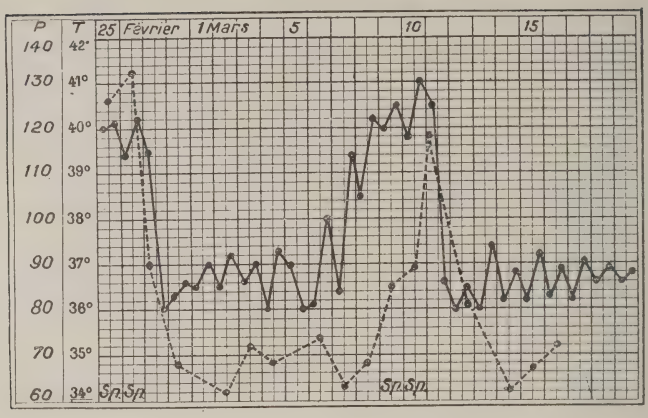
Incubation. — L'incubation de la fièvre récurrente est variable: de nombreuses contaminations accidentelles ou expérimentales ont permis d'établir qu'elle pouvait osciller de 2 à 10 jours.

Début. — La brusquerie du début est un des symptômes les plus constants; elle est telle dans certains cas qu'on a vu tomber des malades au milieu de leur travail. Dans d'autres cas, au contraire, on remarque quelques prodromes : malaise, nausées, anorexie; il semble bien qu'ils soient exceptionnels. Parfois, le début a lieu par un frisson violent, au lieu de frissonnements répétés. La courbature précoce, la rapidité du pouls, la température très élevée, constituent des éléments précieux et permettent d'établir souvent le diagnostic, principalement en milieu infecté.

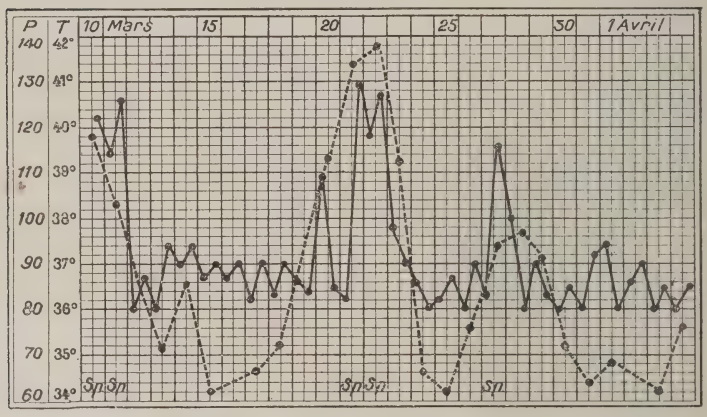
Cycle thermique. — Le caractère le plus net de la fièvre récurrente est son évolution et son cycle thermique particulier. Celui-ci permet généralement de porter un diagnostic rétrospectif sur la vue seule de la feuille de température. Cependant, des modifications considérables peuvent être notées dans la durée des accès, le nombre des rechutes et la longueur des périodes apyrétiques (1).

Nombre de rechutes. — La fièvre récurrente ne comporte habituellement que deux ou trois accès fébriles. Toutefois, dans certains cas, lorsque l'on cherche à compter sur la courbe le nombre exact des accès, on se trouve parfois très embarrassé par suite de l'existence de petits accès frustes, que suivent de véritables rechutes et qui surviennent comme les accès complets après une période d'apyrexie de 5 à 15 jours. De semblables accès minuscules peuvent se placer entre deux périodes typiques et modifier ainsi l'aspect de la courbe. Ces accès surajoutés offrent en effet tous les degrés, depuis l'attaque complète durant plusieurs jours jusqu'à une simple élévation passagère de température révélée seulement par le thermomètre. On constate surtout leur existence à la fin de la maladie; ce sont eux qui constituent d'ordinaire les troisième et quatrième rechutes. Dans ces accès frustes, il arrive souvent qu'un examen minutieux du sang ne décèle pas la présence de spirilles. Si l'on tient compte de ces poussées, on observe que

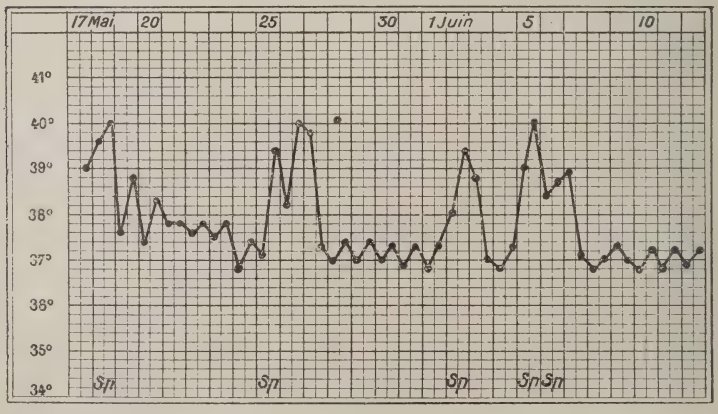
1. Les courbes thermiques de malades que nous donnons sont empruntées à E. Conseil (épidémie tunisienne de 1914).



Courbe 1. — Fièvre récurrente de type classique à 2 accès.

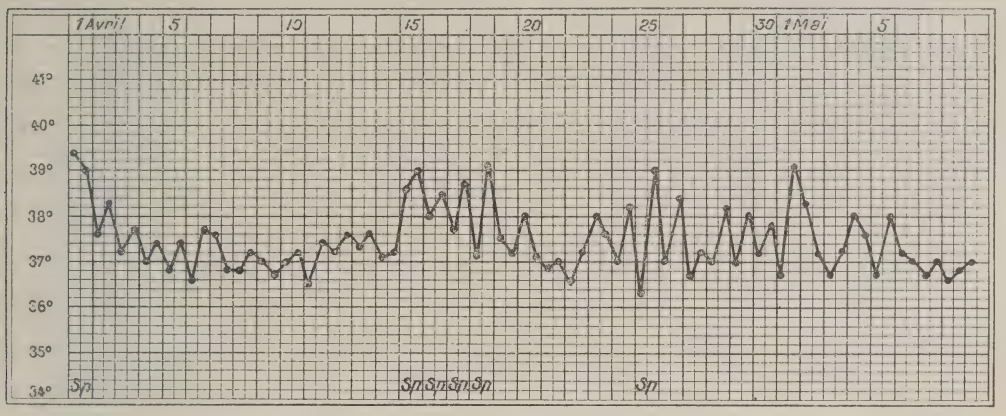


Courbe 2. — Fièvre récurrente de type classique à 3 accès.



Courbe 3. — Fièvre récurrente à 4 accès.

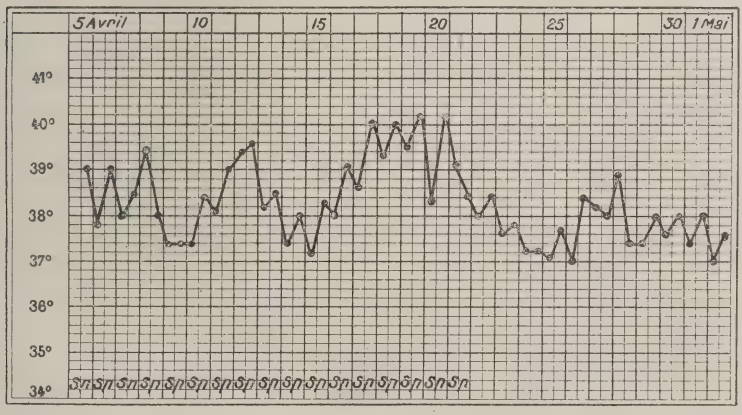
la fièvre récurrente comporte le plus souvent trois accès; les deux premiers caractéristiques, le troisième moins marqué. Il arrive fréquemment aussi que la maladie se résume en une seule période fébrile; il s'agit alors d'une



Courbe 4. — Fièvre récurrente irrégulière et prolongée avec accès mal séparés.

fièvre récurrente sans rechute, dont le diagnostic serait malaisé sans le secours du microscope.

Dans une récente épidémie de Tunisie, E. Conseil, sur 101 malades,



Courbe 5. — Fièvre récurrente irrégulière par persistance de spirochètes dans les intervalles, d'ailleurs minimes des accès.

a noté 17 fois cette forme à accès unique, tandis qu'il comptait 72 cas avec 2 accès complets, 9 avec 3 et 3 avec 4 accès véritables.

Durée des accès. — La durée des accès est très variable suivant les cas et selon qu'il s'agit, pour un même cas, du premier accès ou de rechutes. Les périodes fébriles paraissent plutôt diminuer de durée à chaque nouvelle rechute. Il n'en est cependant pas toujours ainsi et, dans certains cas

graves, les accès successifs augmentent au contraire d'intensité et de longueur. En moyenne, le premier accès dure de 5 à 9, le second de 2 à 4 jours; la plupart du temps le troisième accès, quand il survient, avorte et ne se traduit que par une élévation thermique de un ou deux jours. Le quatrième accès, lorsqu'on observe, est également fruste.

Périodes apyrétiques. — La période apyrétique qui sépare les accès n'est point toujours aussi nette que dans les observations typiques. Il arrive assez souvent qu'entre deux accès le malade conserve un état subfébrile continu ou bien que cette période soit entrecoupée de petits accès, qui donnent à la courbe de température un aspect voisin de celui que présentent souvent les fièvres paludéennes. Lafforgue a insisté avec raison sur ces formes qui pourraient égarer le diagnostic. Dans d'autres cas, la période apyrétique est coupée par un nouvel accès précoce. La succession de ces accès presque subintrants donne à la maladie un aspect de fièvre continue. Parfois, la crise ne se fait point brusquement, mais par une série d'oscillations, en lysis. Il peut en être de même de l'ascension du début de l'accès.

Le premier intervalle sans fièvre présente une durée moyenne de 7 à 9 jours, le deuxième serait plutôt moins long (5 à 7 jours); la troisième période apyrétique paraît variable. E. Conseil observe que, d'une façon générale, si on envisage chaque cycle comprenant la période apyrétique et la rechute fébrile qui suit, la durée des cycles diminue régulièrement de durée et d'intensité.

Durée. — La durée moyenne de la fièvre récurrente se déduit de ces données : deux accès fébriles de 5 à 6 jours chacun, séparés par une période apyrétique d'environ 10 jours. Elle serait donc de 20 jours. Mais la fréquence d'une troisième et même d'une quatrième rechute empêche d'autoriser la sortie du malade avant le quinzième jour d'apyrexie complète.

Symptômes digestifs. — Dès le début de la maladie, l'anorexie est la règle; elle dure toute la période fébrile et reparaît à chaque accès. Il est au contraire remarquable de voir combien l'appétit renaît vite, aussitôt après la crise. Pendant les accès, la langue saburrale, blanche et épaisse au milieu, rouge sur les bords reste presque toujours humide, contrairement à ce que l'on observe dans le typhus exanthématique et dans la fièvre typhoïde.

La sensation pénible qu'accuse le malade à la palpation de l'estomac et de l'abdomen pendant les accès, paraît due au voisinage de la rate et du foie, dont l'hypertrophie douloureuse constitue un des symptômes les plus importants de l'infection.

Les vomissements, fréquents au cours des accès, sont presque constants dans les cas accompagnés d'ictère. Ce sont des vomissements bilieux, rarement alimentaires; ils s'accompagnent habituellement de nausées pénibles et de douleurs épigastriques. Le ventre est souvent et légèrement météorisé, à cause de la constipation si fréquente.

Symptômes hépatiques et spléniques. — Dès le début de l'accès, le foie s'hypertrophie, la palpation en est douloureuse. Fréquemment même, cette douleur hépatique est spontanée. L'hypertrophie et la sensibilité du foie sont surtout marqués pendant les accès; mais elles existent parfois

aussi après la crise. Ordinairement, au moment de celle-ci, le foie diminue rapidement de volume, pour augmenter à nouveau lors de la rechute. La douleur rétrocède moins vite que l'hypertrophie et l'on peut presque toujours la retrouver pendant les périodes d'apyrexie; on la note même parfois encore chez le convalescent. L'intensité de cette douleur est variable; elle peut être tellement vive au cours des accès qu'avec l'hypertrophie concomitante elle égare un médecin non prévenu et le fait songer à une complication du côté de cet organe.

L'ictère, plus ou moins prononcé, ne s'accompagne pas de rétention biliaire; les selles restent colorées; l'agent pathogène agit sur la cellule hépatique même et la détruit. Les malades atteints d'ictère présentent presque toujours des vomissements bilieux ou même noirâtres qui pourraient, dans les pays où cette maladie existe, faire penser à la fièvre jaune. L'ictère débute souvent dès le premier accès et dure toute la période fébrile; il rétrocède pendant la période d'apyrexie, pour subir une nouvelle poussée au moment des rechutes.

La rate présente des modifications parallèles; ses variations de volume sont même plus variées que celles du foie. Dès le début de l'accès, la rate devient nettement perceptible à la palpation; au bout d'un jour ou deux, elle atteint fréquemment la ligne médiane et descend jusqu'à la hauteur de l'ombilic. Cette hypertrophie de la rate est plus rapide et plus considérable que dans le paludisme; elle offre de plus cette particularité d'être douloureuse à la pression; c'est là un des symptômes les plus importants pour le diagnostic.

La rate ne revient point à ses dimensions normales et reste presque toujours douloureuse à la pression entre les accès. Cette douleur splénique persiste parfois longtemps pendant la convalescence.

Symptômes respiratoires. — Les troubles de l'appareil respiratoire sont peu marqués : bronchite diffuse, congestion et engorgement des bases. Certaines épidémies cependant sont remarquables par la fréquence de ces complications pulmonaires.

Symptômes circulatoires. — Dès le début de la maladie, le pouls devient fréquent. On compte, pendant la période fébrile, de 120 à 150 pulsations. La courbe du pouls est parallèle à celle de la température, exagérant même encore les écarts constatés pendant les diverses périodes de la maladie. Ordinairement, le ralentissement des pulsations succède à la crise de défervescence et ne la précède point. Pendant les apyrexies, on constate une bradycardie assez marquée; le nombre des pulsations peut descendre jusqu'à 60 et même 50. Le pouls se relève à la normale dès la convalescence. Au cours de ces variations de rythme, il reste toujours plein et bien frappé; on ne note pas de modification appréciable des bruits cardiaques.

Symptômes nerveux. — Les symptômes nerveux sont ordinairement peu accentués. Si, dans quelques cas, on observe un état typhoïde assez marqué, accompagné de prostration, d'abattement, de stupeur même, dans la majorité des cas, cet état typhoïde manque. Pendant la période qui précède et suit la défervescence, on note seulement de l'asthénie. Presque

toujours, même au plus fort de l'accès, le malade conserve son intelligence entière, et cette lucidité contraste avec la température élevée et l'acuité des symptômes généraux.

Toutefois, cette absence de signes nerveux n'est point constante; dans quelques cas, on observe un véritable syndrome méningé; dans d'autres, le malade présente au complet l'état de prostration et de stupeur, qui est habituel dans le typhus; parfois même on observe un délire plus ou moins violent et qui peut revêtir le type onyrique à forme ambulatoire.

Symptômes urinaires. — La fièvre récurrente retentit d'une façon marquée sur le rein. Pendant les paroxysmes, l'excrétion urinaire est diminuée. Il se produit au moment de la crise une polyurie parfois très abondante. On constate souvent une albuminurie transitoire. Cette albuminurie est rarement considérable et disparaît à la fin de la maladie.

La diazo-réaction d'Ehrlich est le plus souvent négative. Presque aussi fréquemment que l'albumine, on décèle la présence de pigments biliaires dans les urines; elle se constate même dans les cas où l'ictère n'est point appréciable à la vue; les pigments deviennent particulièrement abondants dans les formes bilieuses.

L'examen microscopique de l'urine y montre souvent des cylindres, parfois des globules rouges. Quelques auteurs y auraient trouvé des spirilles.

Symptômes cutanés. — Pendant les périodes fébriles, la face est habituellement rouge et congestionnée, les conjonctives injectées. Lorsque le malade a présenté plusieurs accès successifs, son teint devient pâle et terreux, semblable à celui des impaludés. Au début, on note fréquemment de l'herpès labial.

Les sueurs profuses sont un des signes les plus constants. Elles surviennent à peu près chez tous les malades au moment des crises. On n'observe habituellement pas d'exanthème.

Symptômes de l'appareil locomoteur. - Presque tous les malades accusent une courbature généralisée comme premier symptôme. Dès le début de l'accès, ils éprouvent des douleurs musculaires et articulaires extrêmement vives. Ces douleurs persistent encore souvent après la défervescence.

Sang. — Le sang présente des modifications assez accusées. C'est d'abord une déglobulisation, de plus en plus marquée à mesure que les accès se répètent. Le nombre des globules rouges peut s'abaisser à 2 500 000. L'hémoglobine diminue d'une façon parallèle, la valeur globulaire restant normale.

On trouve presque toujours au moment des accès une leucocytose assez accentuée (15 à 25 000 globules blancs). La formule leucocytaire s'éloigne peu de la normale. Il existe le plus souvent une polynucléose relative. La résistance globulaire paraît également augmentée; mais aucune de ces modifications sanguines n'est assez constante, ni assez importante pour retenir l'attention.

Formes cliniques. — On les a multipliées suivant l'intensité d'un symptôme ou la localisation plus spéciale à un organe. Une seule mérite d'être retenue à cause de sa fréquence et des modifications qu'elle apporte

à l'aspect du malade, lorsque le retentissement de l'infection sur le foie imprime à la maladie une allure vraiment particulière.

Cette *forme bilieuse* appartient surtout aux cas graves. Elle est caractérisée par un ictère plus ou moins accentué, qui se montre le plus souvent au premier accès fébrile. Le foie, plus hypertrophié et plus douloureux que dans les autres formes, ne diminue pas complètement de volume après la crise. Les urines présentent des pigments biliaires dès les premiers jours de la maladie et, presque toujours, on observe de la diarrhée, des vomissements bilieux, verdâtres, parfois même noirâtres, analogues à ceux de la fièvre jaune. Les épistaxis répétées sont de règle; quelquefois on voit se produire des hémorrhagies cutanées, gingivales ou viscérales. Enfin, ce qui, avec l'ictère, caractérise cette forme, c'est un tableau typhique accentué. La stupeur, l'état gastrique, les fuliginosités de la bouche donnent à cette forme une allure de gravité impressionnante. L'évolution cyclique de la maladie y est presque toujours modifiée et la crise moins nette. Celle-ci se fait lentement et s'accompagne d'une adynamie profonde, de ralentissement du pouls, de dépression cardiaque. Les périodes d'apyrexie sont troublées par de petites poussées fébriles; la sécrétion urinaire reste minime et, l'état général ne s'étant pas amélioré, la rechute trouve le malade dans un état précaire. La mortalité, dans cette forme bilieuse, est assez élevée (1 sur 5). La terminaison fatale se montre le plus souvent pendant la période apyrétique et, dans quelques cas, au cours de la convalescence. Lorsque la guérison survient, l'ictère diminue peu à peu, les urines augmentent de quantité; mais le malade ne se rétablit que très lentement.

Complications. — Les complications les plus habituelles sont l'herpès, les infections secondaires de la peau et de la cavité buccale, les adénites, l'otite, la parotidite. On note souvent aussi une tendance aux hémorrhagies, qui se traduit communément par de simples épistaxis, mais parfois par des *mœlena*. L'avortement est fréquent; il est suivi d'hémorrhagies utérines graves et qui peuvent entraîner la mort de la mère; l'enfant succombe presque toujours. Il y a là un trait de ressemblance remarquable avec la syphilis. Dans l'une et l'autre de ces maladies, les spirochètes infectent le fœtus qui présente à leur égard une sensibilité marquée; la mort du fœtus est la conséquence et l'expulsion suit. Dans le typhus exanthématique au contraire, en cas d'accouchement prématuré, l'enfant naît vivant.

L'inflammation de l'œil s'observe souvent pendant la convalescence; elle commence par la rétine, s'étend à l'iris et à la sclérotique. Malgré sa durée, cette complication n'entraîne généralement aucune altération de la vision.

Un accident relativement fréquent est la rupture de la rate; son augmentation brusque de volume peut, surtout lorsqu'elle se trouve bridée par des adhérences anciennes, amener son éclatement et une hémorrhagie mortelle. Dans certaines épidémies, les complications pulmonaires sous forme de pneumonies lombaires, constituent un grave danger.

PRONOSTIC ET DIAGNOSTIC

Pronostic. — Le typhus récurrent est infiniment moins grave que le typhus exanthématique. La mortalité a parfois atteint autrefois 8 pour 100; elle était le plus souvent moindre. Le pronostic est devenu tout à fait bénin depuis la découverte des composés arsenicaux spirillicides. On ne meurt plus de fièvre récurrente si le diagnostic a été posé à temps.

Diagnostic. — Au début, aucun symptôme ne permet de poser le diagnostic: la maladie ressemble à la plupart des pyrexies et pourrait être confondue avec la grippe. A la période d'état, le diagnostic clinique est souvent facile. Trois symptômes dominent en effet le tableau et l'éclairent : fièvre élevée, hypertrophie douloureuse du foie et de la rate. A ces symptômes, viennent s'ajouter encore d'autres signes de moindre importance : céphalée, courbature, pouls rapide, bon état général, conservation des facultés intellectuelles, langue humide, constipation. Enfin, l'ictère, lorsqu'il existe, constitue une présomption importante. Cependant, le diagnostic resterait souvent hésitant, si l'évolution caractéristique de la maladie ne venait après quelques jours lever tous les doutes. Il n'est pas besoin d'attendre cette confirmation; le diagnostic sera posé systématiquement, d'une façon précoce, par l'examen du sang.

Des maladies avec lesquelles la confusion est la plus fréquente, la première est le typhus exanthématique. Les deux infections se développent dans les mêmes régions et dans les mêmes conditions, ce qui peut rendre la connaissance des premiers cas d'une épidémie, malaisée. La distinction se fera surtout par l'évolution de la maladie, les rechutes jugeant définitivement entre les deux affections. La crise de défervescence s'accompagne de sueurs beaucoup plus abondantes dans la fièvre récurrente. Dans le typhus exanthématique, on ne trouve pas une augmentation hépatique et splénique aussi considérable; la douleur à la pression de l'abdomen y est beaucoup moins vive et ne se localise pas au foie et à la rate. Les symptômes généraux du typhus, en particulier les symptômes nerveux, sont plus accentués; l'obnubilation des facultés intellectuelles contraste avec la conservation de l'intelligence, que l'on rencontre habituellement dans la spirillose. Cependant, dans certains cas de fièvre récurrente grave ou avec exanthème, le diagnostic demeurerait impossible en dehors de l'examen microscopique.

Le paludisme risque souvent d'être confondu avec la fièvre récurrente. Lorsqu'il s'agit de fièvre intermittente à accès francs, le diagnostic est vite posé; mais, lorsqu'il s'agit de rémittente palustre, la différenciation peut devenir beaucoup plus délicate. L'intensité de la fièvre, la crise de défervescence, l'accès sudoral, l'état général, l'hypertrophie de la rate, tout semble contribuer à rendre le diagnostic différentiel impossible. Cependant, on remarquera que les douleurs hépatique et splénique sont plus vives dans la fièvre récurrente, qu'un frisson plus violent a ordinairement marqué le début de l'accès malarique; enfin, l'efficacité des sels de quinine viendra en

aide au diagnostic. Il est cependant de nombreux cas où, seule, la recherche des parasites dans le sang permet de se prononcer.

La fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes sont ordinairement moins difficiles à distinguer de la spirillose. La prédominance des symptômes intestinaux, la diarrhée, le début plus lent, une hypertrophie beaucoup moins considérable de la rate et du foie sont des signes ordinairement suffisants pour permettre l'élimination. L'état général et l'ictère constituent les seuls symptômes qui, dans certains cas, pourraient laisser un doute, facile encore à lever par l'examen microscopique.

La fièvre méditerranéenne est parfois difficile à distinguer de la fièvre récurrente. Les douleurs articulaires, les crises sudorales, les rechutes, l'état général assez bon malgré la fièvre sont des symptômes communs et qui peuvent amener une confusion. Un bon symptôme différentiel sera l'absence habituelle d'hypertrophie de la rate dans la fièvre méditerranéenne. L'examen du sang y montrerait en outre une mononucléose qu'on ne rencontre pas dans la spirillose.

La spirochétose ictérohémorrhagique ne donne pas le tableau d'accès aussi typiques que ceux de la récurrente. L'ictère y est constant, les symptômes rénaux dominent, les hémorrhagies y sont aussi plus importantes. En cas d'incertitude, la recherche des spirilles dans le sang lèvera, si elle est positive, l'hésitation en faveur de la récurrente; l'inoculation des produits (sang, urines) au cobaye tue celui-ci avec des lésions typiques s'il s'agit de spirochétose ictéro-hémorrhagique.

La confusion de la fièvre récurrente avec d'autres maladies aiguës comme la méningite cérébro-spinale, la grippe, la dengue, la pneumonie, etc., ne saurait être de longue durée. Des symptômes anormaux peuvent seuls faire hésiter quelque temps en présence de maladies d'évolution et de détermination cliniques aussi différentes.

La forme bilieuse de la spirillose pourrait, dans certains pays, faire penser à la fièvre jaune; c'est une difficulté de diagnostic qui n'existe que dans certaines régions et que le microscope au demeurant lèverait.

La recherche des spirilles dans le sang pendant les accès est, en définitive, le moyen fondamental et infaillible de diagnostic de la fièvre récurrente.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La rate est toujours augmentée de volume; son parenchyme ramolli, mais non liquéfié; la pulpe splénique de couleur bleu foncé. Les follicules sont modérément tuméfiés; ils présentent une teinte grise et tranchent moins sur le fond de l'organe qu'à l'état normal. On y trouve plus souvent des infarctus hémorrhagiques que dans la fièvre typhoïde. Ils peuvent se ramollir, se transformer en une masse purulente et ces foyers sont capables de déterminer une péritonite suppurée.

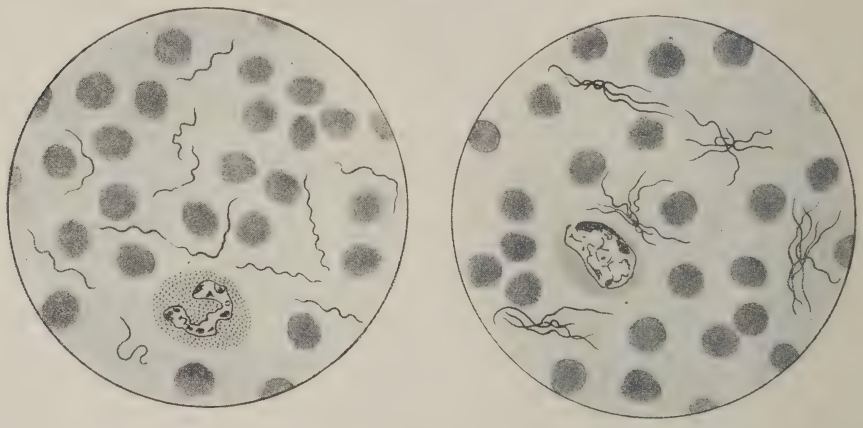
Le foie est volumineux. Les reins tuméfiés, à parenchyme mou, présentent une substance médullaire hypertrophiée. Le cœur est flasque; le myo-

carde pâle, couleur feuille morte, friable. La moelle osseuse, ramollie, offre, par foyers, une coloration puriforme.

L'examen microscopique montre une grande quantité de cellules granuleuses qui déterminent des obstructions vasculaires dans la rate et la moelle osseuse. Ponfick a établi que, dans le cinquième des cas, la mort survenait par rupture de la rate. 8 pour 100 des décès sont imputables à la myocardite; les autres succèdent aux complications respiratoires (broncho-pneumonie, pneumonie).

MARCHE DE L'INFECTION
APPARITION ET DISPARITION DES SPIROCHÈTES

Les spirochètes peuvent apparaître dans le sang moins de 24 heures avant le début de l'élévation thermique; nous avons constaté ce fait sur un



Spirochètes dans le sang de malades atteints de fièvre récurrente.
Fig. 6. — Pendant la période d'état. Fig. 7. — Immédiatement avant la crise.

médecin de Tunis qui s'était inoculé expérimentalement en souillant sa peau légèrement excoriée avec le produit de broyage d'un pou infecté; ce qui représente, ainsi qu'on le verra plus loin, les conditions ordinaires du mode de contagion. Dans d'autres cas, au contraire, les spirochètes sont encore absents le lendemain du début de la fièvre. Il est exceptionnel qu'on doive attendre au delà de ce délai pour établir le diagnostic par l'examen microscopique du sang.

Dans les premiers temps de l'infection, les spirochètes présentent l'aspect de spirales rigides et se meuvent activement, avec des mouvements de vrille, dans le champ du microscope. Aux approches de la crise, les spirochètes deviennent languissants, flexueux, leurs mouvements serpentiformes; finalement, ils s'agglutinent entre eux et constituent des pelotons souvent très volumineux. Puis, ces amas disparaissent brusquement au moment de la crise, si bien qu'une demi-heure après le début des sueurs, annonçant celle-ci, on n'en retrouve plus un seul en circulation.

Cette disparition n'est cependant pas totale. Des examens patients finissent presque toujours par déceler dans le sang la présence de quelques spirochètes attardés, peu mobiles; on les retrouve pendant 24 heures, souvent plus longtemps. Edm. Sergent et Foley, ont montré, par des inoculations aux souris, que le sang des malades demeure infectieux pendant la période intercalaire qui sépare deux accès, sans qu'on puisse constater au moyen du microscope la présence des spirochètes, tellement ils y sont peu nombreux. Il est probable que c'est surtout au niveau des organes qu'a lieu la retenue et la multiplication consécutive des spirochètes qui survivent à la première crise et dont la pullulation nouvelle produira la rechute.

Au moment de celle-ci, les spirochètes évoluent dans le sang suivant un cycle analogue à celui du premier accès; à la dernière crise, ils disparaissent définitivement.

Le mécanisme de la disparition des spirochètes a soulevé de nombreuses discussions; la régularité, la vitesse et la netteté avec laquelle se produit le phénomène de la crise, l'immunité solide qui lui succède ont, en effet, dès l'origine, orienté l'attention des chercheurs vers la fièvre récurrente comme vers l'objet d'étude le plus convenable pour élucider certaines questions touchant l'immunité. Les phénomènes prémonitoires de la crise, immobilisation et agglutination des spirochètes, sont dus à l'apparition, dans le sérum du malade, de substances agglutinantes. On peut, *in vitro*, en se servant de spirochètes parfaitement mobiles, produire immédiatement leur agglutination en les additionnant d'un peu de sérum sanguin provenant d'un sujet récemment guéri.

Les amas de spirochètes, déterminés par l'agglutination, sont souvent très volumineux. Ils forment des embolies dans les capillaires de tous les organes, surtout dans ceux du poumon, de la rate et du foie; ils s'y arrêtent à l'état de masses inertes et deviennent rapidement la proie des phagocytes macrophages. Il paraît probable que la phagocytose des spirochètes commence dès les premiers moments de l'infection et qu'elle se poursuit sans discontinuer jusqu'à l'englobement massif qui accompagne la crise. Les macrophages sont en effet capables de se saisir de spirochètes très actifs, de les englober et de les digérer. Metchnikoff a constaté ce fait en examinant la sérosité péritonéale vivante d'un cobaye soumis préalablement à l'inoculation intrapéritonéale de sang infectieux. C'est vraisemblablement cette digestion phagocytaire des spirochètes, poursuivie dès le début de l'accès, qui détermine en fin de compte l'apparition des agglutinines dans le sérum; car il est désormais établi que les anticorps dérivent d'une réaction des leucocytes sur l'antigène.

IMMUNITÉ

Une première atteinte de fièvre récurrente confère d'ordinaire à sa suite une immunité solide. Le sérum des sujets guéris immobilise et agglutine les spirochètes *in vitro*; en outre, il jouit de propriétés préventives; comme tel, il peut protéger une souris à laquelle on l'inocule en même temps qu'une

goutte de sang infectieux. L'immunité, invincible dans les premiers jours qui suivent une première atteinte, faiblit à la longue. Nous manquons à ce sujet de données certaines sur l'homme, mais nous avons pu constater nous-mêmes le fait sur des singes inoculés expérimentalement. De sept macaques, infectés une première fois par nous, quatre étaient de nouveau réceptifs au bout de délais variant de 5 mois et demi à 8 mois et demi après la première atteinte; un de nos singes put même être réinoculé positivement une troisième fois.

ÉTIOLOGIE

Les conditions de développement de la fièvre récurrente sont celles du typhus exanthématique : misère, disette, saleté, mauvaise hygiène individuelle ou collective, entassement. En dehors de ces conditions, l'infection choisit presque exclusivement ses sujets parmi ceux que leur profession met en contact avec des malades ou les objets qui leur ont servi : médecins, infirmiers, blanchisseurs, agents de police, habitués des asiles, aubergistes. Bref, sa contagion obéit exactement aux mêmes lois que celles du typhus exanthématique et cela est naturel, puisque les deux maladies sont transmises par les poux.

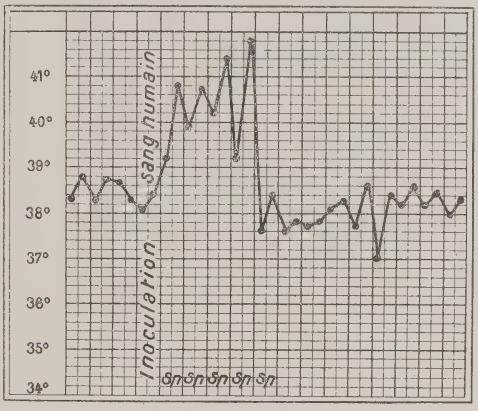
Les premiers chercheurs ont cependant cru trouver chez d'autres insectes, puces, punaises, etc., les agents propagateurs de la fièvre récurrente. Ce fut dans ce sens que s'orientèrent en particulier Tictin (1897), Karlinski (1902), Schaudinn. Mais l'attention se trouva également portée vers les poux. Mackie (1908), Graham (1909) Bousfield (1911), les ont successivement incriminés sans apporter de preuves valables. Il a fallu les recherches d'Edmond Sergent et Foley pour que cette doctrine s'appuyât sur des expériences valables.

Ces derniers auteurs, étudiant une épidémie du Sud-Oranais, éliminèrent par une enquête scrupuleuse l'action des puces, punaises, argas et aboutirent à une seule hypothèse possible celle du pou. Ils apportèrent en outre, à côté de cinq essais négatifs de reproduction de la maladie chez l'homme et le singe avec des inoculations du produit de broyage de poux nourris depuis 55 heures à 7 jours sur l'homme malade, deux expériences de même ordre positives (poux inoculés 5 et 6 jours après le repas infectant). Ils virent aussi la fièvre récurrente paraître chez deux hommes qu'ils avaient enveloppés de couvertures empruntées à des malades.

Ces intéressantes constatations, qui font date dans l'histoire étiologique de la spirillose humaine, semblaient cependant contredites par l'échec de tous les auteurs qui avaient tenté la reproduction de la maladie chez l'homme et le singe par la piqûre de poux nourris sur des individus atteints de fièvre récurrente. A ce point de vue, Edm. Sergent et Foley avaient apporté eux-mêmes des faits négatifs; les résultats obtenus par l'inoculation de poux broyés n'expliquaient pas le mécanisme de la contagion naturelle.

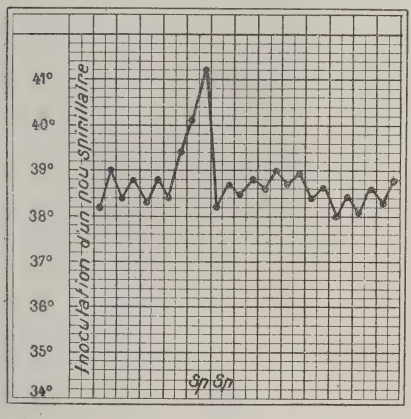
Nous avons repris cette étude à l'Institut Pasteur de Tunis en apportant

à la solution du problème deux avantages nouveaux : l'emploi de l'ultra-microscope, non utilisé par nos devanciers et sans lequel la recherche des spirilles est tout à fait incertaine (à tel point qu'on ne peut faire état des résultats négatifs), et une bonne technique d'élevage des poux, à laquelle nous avaient conduits les expériences antérieures qui nous avaient permis d'établir la transmission du typhus exanthématique par les mêmes parasites.



Courbe 6. — Fièvre récurrente expérimentale d'un singe infecté par inoculation de sang de malade.

Nous avons, en premier lieu, prouvé définitivement l'innocuité de la piqûre des poux, en multipliant les essais sur le singe et sur l'homme et en variant les conditions de ces expériences. Un homme, entre autres, dans nos expériences, a pu subir sans aucun inconvénient 6515 piqûres par sept séries de poux nourris depuis quelques heures à 20 jours sur des gens ou des singes malades. Dans des recherches plus récentes, ce nombre de piqûres inefficaces par poux cependant infectieux a été porté pour le même individu à 20 000.



Courbe 7. — Fièvre récurrente expérimentale d'un singe, infecté par inoculation d'un pou virulent.

Nos prédécesseurs n'avaient jamais constaté chez les poux infectés la présence de spirilles; des examens pratiqués peu de temps après la contamination les montraient déjà absents.

Nous avons suivi patiemment la disparition des spirochètes ingérés par nos poux lors du repas infectant et constaté qu'elle était complète après quelques heures. Les jours suivants, l'ultra-microscope confirmait leur destruction. Mais, poursuivant plus loin nos recherches, nous les avons vu reparaître entre le 8e et le 12e jour sous forme de spirilles très fins et très mobiles et qui acquièrent en quelques jours la dimension des spirilles adultes du sang.

Ces nouveaux spirilles sont virulents pour l'homme et le singe. Leur persistance chez le pou ne paraît pas excéder 8 jours. Après ce délai, ils disparaissent à nouveau et, semble-t-il, pour toujours, car, à dater du 20e jour, nous n'en avons plus rencontré.

Ces spirochètes du pou sont localisés à la cavité lacunaire de l'insecte; le

tube digestif, l'appareil buccal n'en montrent jamais, leurs croûtes n'infectent pas le singe. L'innocuité des piqûres trouve là son explication très claire.

Le mécanisme de la transmission de la fièvre récurrente devient dès lors des plus aisés à comprendre. Intact, le pou, gorgé cependant de spirilles, demeure inoffensif. Il suffit que l'ongle du porteur le déchire (1) pour que les spirilles mis en liberté pénètrent par la plus petite excoriation de la peau que réalisera le grattage ou bien par souillure de la conjonctive avec le doigt contaminé. Une infection fatale s'ensuivra. Nous avons réalisé ces deux modes de contagion sur l'homme, au moyen de poux infectés depuis 9 jours.

Évolution des spirochètes chez le pou telle que la démontrent les examens des coupes (Ch. Nicolle et Ch. Lebailly).

Fig. 1. — Pénétration des spirochètes ingérés dans les cellules stomacales.

Fig. 2. — Localisation des spirochètes reparus dans les espaces lacunaires des pattes.

Une expérience positive nous a montré que l'hérédité de l'infection s'observait chez l'insecte et que la maladie pouvait être reproduite par l'inoculation de poux de la seconde génération.

L'un de nous a repris récemment ces expériences avec G. Blanc dans le but de préciser avec plus de rigueur le parallélisme de l'évolution des spirilles chez le pou et de la virulence de cet insecte. Ces nouvelles recherches, pratiquées exclusivement sur le singe, ont montré que du 1er au 4e jour (inclus) qui suivent le repas infectieux, le pou ne montre pas de spirilles et qu'il n'est pas virulent; que la virulence paraît le 5e et le 6e jours, alors que des examens répétés à l'ultra microscope n'y font pas encore voir de spirilles et que, vers le 10e ou le 12e jours, lorsque les spirilles ont atteint les dimensions de ceux du sang, la virulence devient nulle.

1. Des recherches encore plus fines, pratiquées par Ch. Lebailly et l'un de nous, ont montré que, chez le pou infecté, les spirochètes se localisent presque exclusivement aux *espaces lacunaires des pattes*. La fragilité de celles-ci est extrême. Le plus petit traumatisme de l'ongle les brise. Le liquide lacunaire, riche en spirochètes virulents, souille aussitôt la peau excoriée. (Cf. les deux figures de cette page.)

En rapprochant ces constatations du résultat des expériences antérieures réalisées sur l'homme, on est amené à conclure que c'est avant leur réapparition, alors qu'ils sont encore invisibles et aux premiers jours de celle-ci, lorsque leur taille minuscule n'a point acquis son complet développement, que les spirilles se montrent exclusivement virulents.

Le pou de la tête se comporte comme celui du corps.

L'étiologie de la fièvre récurrente, le mécanisme de sa transmission par les poux ont trouvé dans ces expériences leur éclaircissement définitif.

2° FIÈVRE DES TIQUES

Livingston le premier, en 1857, fit connaître l'existence dans l'Afrique tropicale d'une maladie particulière succédant aux piqûres des tiques. Dutton et Todd, au Congo (1905), puis Koch, dans l'Afrique orientale allemande, démontrèrent que cette maladie était une spirochetose et qu'elle était transmise par *Ornithodorus moubata*. Son agent pathogène porte le nom de *Spirochaete Duttoni*.

ORNITHODORUS MOUBATA

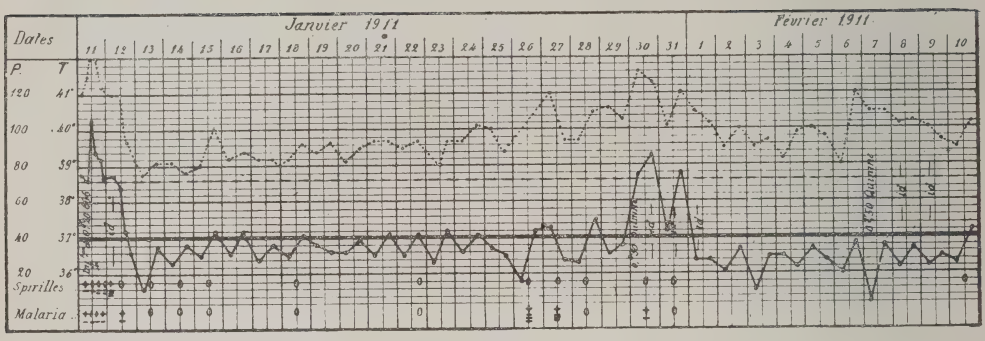
Les deux genres *Ornithodorus* et *Argas* forment le groupe des *Argasidae*, qui se distinguent des autres tiques (*Ixodidae*) par la position de leurs pièces buccales; elles sont placées chez les *Argasidae* à la face inférieure du corps, chez les *Ixodidae* à l'extrémité antérieure de ce dernier. Tandis que les Ixodidés s'attachent à demeure à leur hôte, les Argasidés viennent piquer rapidement leur proie, de préférence la nuit et se retirent ensuite dans leurs cachettes.

Le tégument des argas est foncé, celui des ornithodores porte de petits tubercules. Les parois dorsale et ventrale, chez les argas, se réunissent suivant un angle aigu; chez les ornithodores, elles forment un bord arrondi. *Ornithodotus moubata* est dépourvu d'yeux, tandis qu'une espèce voisine, *O. savignyi* en porte deux paires.

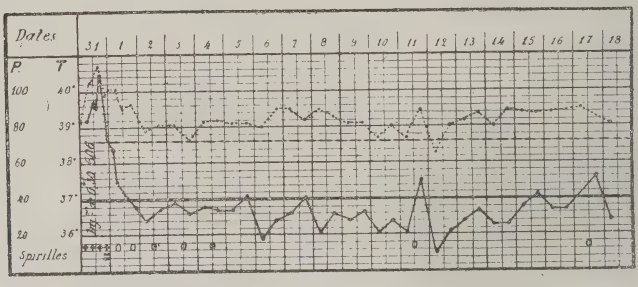
Un *O. moubata* adulte, qui vient de se gorger, mesure environ 12 millimètres de longueur sur 10 de largeur et 7 d'épaisseur. Ses œufs sont déposés par petits amas de 40 à 50, leur forme est presque sphérique, d'un diamètre de 0 mm. 8. Au 15e jour, l'œuf s'ouvre, mais la larve (hexapode) y demeure pour y subir une première mue; elle en sort au 20e jour sous forme de nymphe et, 3 ou 4 jours plus tard, elle est apte à sucer le sang des mammifères. Elle atteint sa maturité sexuelle au bout de 2 mois.

Les tiques vivent dans les fentes du sol en terre battue des cases indigènes, en particulier celles où les caravanes de voyageurs s'arrêtent pour passer la nuit. Elles se tiennent aussi dans les nattes, les paillons, les chaumes des toits. Elles piquent les hommes et les animaux endormis. Leur piqûre est douloureuse et détermine une rougeur et une tuméfaction locales.

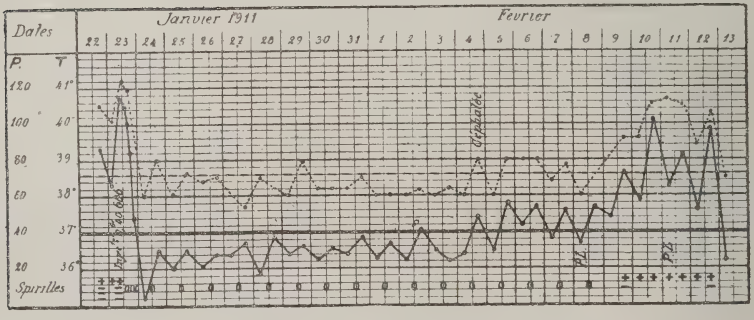
Ch. Nicolle et L. Blaizot.



COURBE A.



COURBE B.

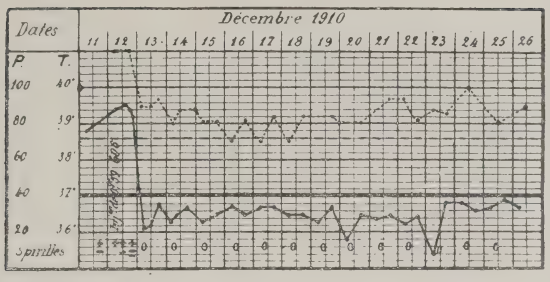


COURBE C.

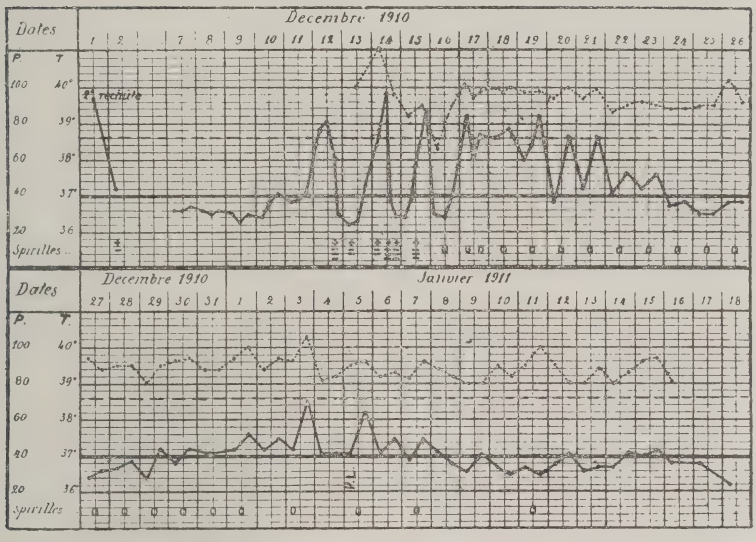
COURBES A à F (d'après Rhodin,

Comme on peut le voir par la comparaison des graphiques A, B, C, D, qui repro-
l'administration de 0,01 gramme par kilogr. qu'après une dose de 0,005 gramme.

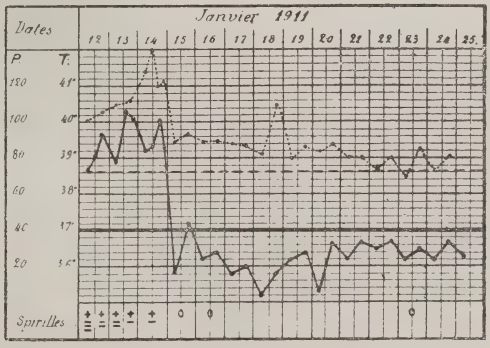
Les graphiques E et F reproduisent les courbes des températures observées chez



Courbe D.



Courbe E.



Courbe F.

Annales de l'Institut Pasteur, 1911).

duisent les courbes thermiques, la chute de la température est plus rapide après deux malades non traités. Le tracé E montre une fièvre de deuxième rechute.

Ch. Nicolle et L. Blaizot.

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

Elle ne se superpose pas exactement à celle de l'*Ornithodorus moubata*. Il semble bien qu'en plusieurs régions ces tiques ne sont pas infectieuses; elles pourraient s'y infecter d'un jour à l'autre si un porteur de spirochètes apparaissait dans leur district. Actuellement, la fièvre des tiques est localisée à l'Afrique équatoriale (Ouganda, Haut-Congo, Afrique orientale allemande, Bas-Zambèze, Angola) et à divers points de l'Afrique occidentale. Il existerait en Perse une maladie semblable à la fièvre des tiques et transmise par *Argas persicus* (?).

DESCRIPTION CLINIQUE

L'incubation dure au minimum 7 jours, elle peut se prolonger 11 jours et plus. L'invasion s'annonce par un malaise général, de la céphalée et de l'anorexie, sans frissons. Très rapidement, la température s'élève au-dessus de 39°, elle peut atteindre 41°. La fièvre persiste ensuite avec des rémissions matinales, qui n'excèdent pas quelques dixièmes. On observe, surtout chez les Européens, des vomissements profus, lesquels constituent un symptôme de premier ordre. La langue est humide, molle, couverte d'un épais enduit blanchâtre. La constipation est de règle, le foie et la rate sont hypertrophiés et sensibles à la pression. On constate souvent un peu d'ictère. Le pouls, pendant toute la durée de la fièvre, atteint ou même dépasse 150 par minute. Les malades accusent fréquemment une douleur épigastrique, accompagnée d'une sensation d'oppression. Ils présentent aussi à l'occasion des mouvements une tendance à la syncope et qui persiste parfois après la crise. Il y a toujours accélération de la respiration, un peu de toux et des douleurs thoraciques.

Dans un certain nombre de cas, on observe les signes d'une pneumonie : point de côté violent, matité aux bases, souffle tubaire, crachats hémoptoïques, contenant des spirilles en grand nombre. Ces symptômes s'évanouissent avec une extraordinaire rapidité après la crise; ils se rencontrent presque exclusivement dans la première atteinte fébrile.

Les malades se plaignent d'une céphalée tenace, aiguë et qui s'accompagne d'une hyperesthésie intense du cuir chevelu. L'agitation est de règle, le délire rare. Les symptômes oculaires sont fréquents; généralement unilatéraux, ils ne surviennent qu'après la première rechute, quelquefois plus tardivement. Ils consistent en une injection des vaisseaux profonds de la sclérotique au pourtour de la cornée, avec larmoiement, photophobie et douleurs. L'iritis est fréquente. On constate à l'examen ophtalmoscopique, sur le cristallin, un abondant dépôt pigmentaire qui forme un anneau complet autour de l'ouverture pupillaire. Le corps vitré est trouble. Ces symptômes se dissipent dans la grande majorité des cas et la vision reconquiert son intégrité.

Le premier accès de fièvre des tiques prend fin au bout de 3 ou 4 jours par une chute critique de la température, accompagnée d'une transpiration abondante et de la disparition brusque de tous les symptômes. Les rechutes sont plus fréquentes que dans la fièvre récurrente; il est de règle qu'un premier accès soit suivi de trois à cinq rechutes, rarement de plus. L'intervalle entre les rechutes varie entre 18 et même 30 jours. La durée des dernières tend à s'abréger, au point que le dernier accès se réduit parfois à une simple élévation de température de quelques heures. Dans les régions où la fièvre des tiques est très répandue, les indigènes, plus ou moins immunisés, ne présentent le plus souvent qu'un accès ou deux.

La fièvre des tiques se termine presque toujours par la guérison. Celle-ci laisse après elle une anémie marquée, mais qui se répare vite. La mort peut survenir chez les sujets débilités par hyperpyrexie ou défaillance cardiaque; c'est là l'exception. La mortalité est beaucoup plus grande chez les enfants que chez les adultes. La tendance aux avortements est la même que dans la fièvre récurrente. En somme, la fièvre des tiques présente les affinités cliniques les plus étroites avec cette dernière maladie. Elle s'en distingue surtout par la moindre durée des accès fébriles, un plus grand nombre de rechutes, l'extrême fréquence des manifestations oculaires et aussi le moindre nombre de parasites présents dans le sang en circulation.

DIAGNOSTIC

La récurrente mise à part, il se pose surtout entre la fièvre des tiques et le *paludisme*. On ne peut compter que sur l'examen microscopique du sang pour trancher entre ces deux infections.

3° GÉNÉRALITÉS SUR LES SPIROCHÈTES DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE ET DE LA FIÈVRE DES TIQUES

Les spirochètes sont des organismes grêles, filamenteux, spiralés, en forme de vrilles; qui se meuvent par rotation autour d'un axe virtuel et progressent indifféremment d'avant en arrière et d'arrière en avant. Ils forment un groupe très défini dont les espèces, fort nombreuses, se classent à tous les degrés de la hiérarchie du parasitisme. Au bas de l'échelle se trouvent les espèces saprophytes : *Sp. dentium*, tréponèmes intestinaux de la plupart des vertébrés (Duboscq et Lebailly); puis viennent les parasites de tissus (tréponème de la syphilis, tréponème du pian, spirochète de l'ictère hémorragique); au sommet de cette classification se placent les spirochètes sanguicoles présentant un cycle à deux phases, dont l'une se poursuit chez un vertébré, l'autre chez un arthropode. Dans cette caté-

gorie, prennent place les spirochètes des deux maladies que nous étudions, *Sp. Obermeieri* pour la fièvre récurrente, *Sp. Duttoni* pour la fièvre des tiques. Mentionnons également le spirochète des oiseaux (*Sp. gallinarum*) qui a été si souvent pris comme type d'étude dans les spirochétoses. Différents points d'un intérêt général dans la connaissance de l'évolution des spirochètes ont été éclaircis sur lui; nous y reviendrons ultérieurement.

Recherche des spirochètes. — Nul moyen n'est préférable à l'ultramicroscope pour déceler les spirochètes dans le sang des vertébrés ou les tissus des arthropodes infectés. Comme colorant, le Giemsa pour les frottis de sang est à recommander; les imprégnations au nitrate d'argent donnent les meilleurs résultats sur les coupes d'insectes.

Morphologie des spirochètes. — Examinés vivants à l'ultra-microscope, ils sont tendus suivant un axe rectiligne et constitués par 7 à 8 tours de spire très serrés. Sur frottis, ils apparaissent détendus, serpentiformes et ne présentent que 2 ou 3 larges ondulations. *Sp. Duttoni* semble légèrement plus long et plus large que *Sp. Obermeieri* (*Sp. Duttoni* : long de 24 à 30 μ; épaisseur 1 μ 45; *Sp. Obermeieri* : long 19 à 20 μ; épaisseur 0 μ 4).

La vie sanguicole de nombreux spirochètes, leur transmission par les arthropodes, leur sensibilité vis-à-vis de certains médicaments qui exercent une action analogue sur les protozoaires et laissent indifférentes les bactéries ont semblé autant de raisons valables pour apparenter les spirochètes et les flagellés. Le mode de division des spirochètes a toujours été invoqué pour trancher cette question : longitudinal, il sanctionnerait définitivement l'opinion précédente; transversal, il rapprocherait les spirochètes des bactéries. En apportant dans la question le secours de la meilleure technique histologique, Duboscq et Lebailly ont clos la longue période de discussions engagées sur ce sujet; ils se prononcent définitivement pour la division transversale.

Pouvoir pathogène expérimental des spirochètes. — Un certain nombre de mammifères sont sensibles aux virus de la fièvre récurrente et de la fièvre des tiques. Cependant, on doit s'adresser exclusivement aux singes, si l'on désire reproduire une infection d'une durée appréciable et dont l'évolution soit celle de la maladie humaine; la maladie expérimentale des singes peut en effet s'accompagner de rechutes.

Le spirochète de Dutton est plus pathogène que celui d'Obermeier. Il infecte les lapins, cobayes, souris, rats, les chiens et même les chevaux. Celui d'Obermeier détermine chez les souris et les rats une infection bénigne et infecte à grand'peine les cobayes, les lapins et les chauves-souris.

Pluralité des spirochètes du groupe Obermeieri. — Rappelons seulement pour mémoire que plusieurs savants se sont efforcés de démembrer ce groupe. Chaque continent s'est vu adjuger une espèce à part : l'Europe conservant l'*Obermeieri*, l'Amérique a reçu en partage le *Sp. Novyi*, l'Asie (Inde) le *Sp. Costeri*, et l'Afrique mineure elle-même le *Sp. berbera*.

Aujourd'hui qu'on connaît la transmission héréditaire des spirilles chez les poux, il semble impossible d'admettre qu'un échange incessant de ces parasites n'ait point, dès le début de l'histoire, répandu sous tous les climats non tropicaux la même spirillose humaine.

Évolution des spirochètes chez les arthropodes (*Ornithodorus et poux*). — L'évolution des spirochètes dans l'organisme de l'arthropode transmetteur ne peut s'étudier avec méthode que si l'on possède une bonne technique de conservation et d'élevage de ces arthropodes. Celle des ornithodores est depuis longtemps répandue dans les laboratoires, on trouvera notre méthode d'élevage des poux exposée dans l'article sur le typhus exanthématique.

La connaissance de la transmission de *Sp. Duttoni* par les ornithodores a précédé la découverte du rôle des poux dans celle de la fièvre récurrente. Aussi, l'évolution des Spirochètes dans l'organisme des acariens avait-il déjà fait l'objet de nombreuses recherches. Sur ce terrain, d'ailleurs, le problème se trouvait posé dans des conditions particulièrement favorables, en raison de la connaissance antérieure d'une autre maladie, la spirillose des poules, transmise par *Argas persicus*, un acarien voisin d'*Ornithodorus moubata*.

Dutton et Todd avaient émis l'hypothèse que les spirochètes parcouraient, chez *O. moubata* un cycle comparable à celui que présentent les protozoaires pathogènes les mieux connus chez différents insectes. D'observations nombreuses, Leishmann a cru pouvoir conclure que, chez les ornithodores, les spirochètes se résolvent en grains de chromatine. On retrouverait ceux-ci dans le tube digestif, dans les tubes de Malpighi, les ovaires, l'œuf et même dans les tissus de l'embryon, depuis les premiers stades du développement jusqu'à l'état adulte. L'arthropode placé à 34° ou 35°, ces granules redonneraient des spirilles. Balfour aurait constaté la même évolution des spirochètes des poules dans les tissus d'*Argas persicus*; il aurait infecté des poussins en leur inoculant des larves de ces acariens contenant de nombreux granules et pas de spirilles. Hindle a confirmé ces faits qui ont été acceptés pendant plusieurs années, en raison de l'autorité des noms de ces savants.

G. Blanc, inoculant à une poule le produit de broyage d'argas antérieurement nourris sur un animal atteint de spirochétose et conservés depuis pendant quatre mois à jeun à la température du laboratoire, a reproduit chez elle la spirillose, bien que les acariens inoculés n'eussent pas montré de spirilles dans leurs tissus. Retrouvant les granules de Leishmann chez des argas non infectés, il leur dénie tout rapport avec les spirochètes qu'il suppose devoir passer par une forme ultra-microscopique et filtrante.

Plus tard, Marchoux et Couvy ont apporté de nouvelles observations à l'appui de cette conception. Ils ont poursuivi également leur étude sur *A. persicus* et *Sp. gallinarum*. On ne peut, suivant eux, inoculer un fragment de tissu d'argas sans inoculer les spirochètes, qui parasitent constamment ces tissus; mais, pour déceler ces spirochètes, l'emploi du violet de gentiane et non du Giemsa est nécessaire; d'où l'erreur des auteurs anglais qui les ont ainsi laissé passer sans les voir. La durée de persistance de l'infection chez l'arthropode est pour ainsi dire indéfinie, puisqu'on les retrouve après onze mois dans le liquide sanguin d'argas conservés à jeun à 15° ou après 5 mois de jeûne et de séjours fréquents à la glacière. Le jeûne amène les spirochètes à un état d'extrême finesse; toutefois, il suffit de nourrir un

argas pour voir, au bout de 5, 10 minutes, paraître dans son liquide cœlomique des spirilles de dimensions normales. Pour prouver la virulence de ces formes grêles, il est nécessaire d'inoculer le produit de broyage à des êtres aussi réceptifs que le sont les embryons de poule; on les infecte facilement par piqûre de l'œuf à travers la coquille.

D'après Marchoux et Couvy, l'évolution des spirochètes, à partir du moment où ils pénètrent dans l'estomac de l'argas, est la suivante : la plupart d'entre eux restent dans les cæcums gastriques où ils commencent à s'agglutiner et à s'immobiliser au bout de 24 heures; leur nombre diminue graduellement, si bien qu'au bout de 8 jours on n'en rencontre plus dans cet organe. Quelques spirochètes ont traversé d'emblée la paroi cœcale et gagné la cavité générale. Ils y apparaissent nombreux déjà au bout de 20 minutes. Ce sont ces spirochètes qui donneront naissance aux formes grêles qu'on retrouve plus tard.

Quant aux granules de Leishmann, dont les tissus d'acariens sont bourrés, ils s'allongent, en effet, quelquefois en courts bâtonnets, mais ceux-ci ne ressemblent en rien à des spirochètes; on ne surprend chez eux aucune forme de passage intermédiaire avec ceux-ci; enfin, ils existent normalement chez un grand nombre d'acariens inoffensifs. Marchoux et Couvy sont portés à les considérer comme des grains de sécrétion.

On sait depuis longtemps que les larves d'*Ornithodorus moubata* sont héréditairement infectieuses. Or, on trouve aussi des spirochètes dans les œufs d'argas. Marchoux et Couvy ont reproduit d'une façon saisissante l'infection de l'œuf. Il suffit de plonger ceux-ci dans du sang spirillaire, les spirochètes traversent rapidement la membrane chitineuse des œufs.

Nous avons exposé plus haut l'évolution des spirilles de la fièvre récurrente chez le pou, telle que l'ont établie nos expériences. Elle est de même ordre que celle du spirochète des poules. Il semble pourtant que l'infection ne se conserve pas chez le pou aussi longtemps que chez l'Argas, car les spirochètes disparaissent définitivement vers le 20e jour.

Les femelles nous ont paru s'infecter dans une proportion quatre fois supérieure à celle des mâles. Nous n'avons jamais constaté, à l'ultra-microscope, la présence de spirochètes visibles dans les œufs; quoique, nous l'avons dit, la transmission de l'infection chez le pou soit héréditaire.

Le rôle des poux vis-à-vis de *Sp. obermeieri* est spécifique; en les nourrissant sur un animal atteint de fièvre des tiques, nous n'avons pu saisir la réapparition de spirilles, ni reproduire chez le singe la maladie.

Culture des spirochètes.

Lorsqu'on veut conserver *in vitro* des spirochètes dans le sang d'un animal infecté, il faut prélever ce sang au début de l'accès et non aux approches de la crise; les anticorps qui apparaissent à ce dernier stade ne tarderaient pas à immobiliser les spirochètes. Quand cette immobilisation s'est produite *in vitro*, un excellent moyen pour rendre aux spirochètes leur mobilité est celui qu'a indiqué Ponselle : ajouter au sang un peu de

glucose, ce qui redonne aux spirochètes une activité nouvelle et les amène à se multiplier abondamment. Il s'agit là d'un phénomène temporaire, la culture ne tarde pas à périr et n'est jamais repiquable.

Un premier pas dans la culture des spirochètes avait été jadis tenté par Levaditi. Son procédé consiste à ensemencer du sang de poule infecté dans du sérum de poule chauffé à 60-70°, puis enfermé dans des sacs de collodion. Ce sac, une fois clos, est placé dans le péritoine d'un lapin; au bout de quelques jours, on le retire et on constate que les spirochètes y sont encore mobiles et qu'ils offrent même un début de multiplication. On fait un nouvel ensemencement sur le même milieu et on obtient cette fois une pullulation plus active.

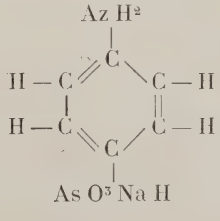
Les découvertes récentes de Noguchi semblent plus fécondes. Au fond d'un tube stérilisé, on place deux ou trois fragments stériles d'un rein de lapin, on ensemence quelques gouttes de sang de poule et, par-dessus, on verse 15 cm³ de liquide d'ascite non chauffé, ni filtré. La culture se développe en 4 à 7 jours; on la repique vers le 5e ou 6e jour.

Hata a simplifié cette méthode : on dilue du sérum normal de cheval de 2 fois son volume d'eau physiologique. On le porte au bain-marie à 58° et on chauffe progressivement, de telle façon que la température mette 5 heures à monter jusqu'à 71°, puis on l'y maintient 30 minutes. Le mélange est translucide et d'apparence laiteuse dans son épaisseur, à demi-solide à la surface. Après refroidissement, ce produit semi-coagulé est employé de la même manière que le liquide d'ascite de Noguchi; le rein étant remplacé par un morceau de couenne de sang de cheval. A 37°, la culture atteint son maximum en 5 à 7 jours et peut rester virulente 21 jours. Pour les passages, on emploie environ un 1/2 cm³ d'une vieille culture de 5-7 jours qu'on introduit dans un tube neuf. L'auteur a de la sorte réussi 27 passages en 150 jours.

4° TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Le traitement des spirochétoses (fièvres récurrentes, syphilis, pian) a bénéficié d'une série de recherches qui étaient primitivement dirigées vers le traitement des trypanosomiases; elles sont presque toutes sorties du laboratoire d'Ehrlich. Encouragé par le succès thérapeutique qu'il avait retiré d'une première combinaison arsenicale organique, l'atoxyl, Ehrlich ne tarda pas à découvrir de nouveaux composés du même métalloïde, doués d'un pouvoir spirillicide surprenant.

La formule de l'atoxyl s'exprime ainsi :

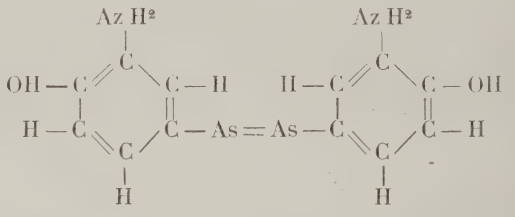


Ch. Nicolle et L. Blaizot.

Ce corps est, comme on le voit, obtenu par la fixation d'une molécule d'arsenite de soude (AsO^3NaH) sur l'aniline. D'autres dérivés, découverts dans la suite, comme l'arsenophénylglycine, l'arsacétine d'Ehrlich, l'hectine de Mouneyrat, présentent une constitution identique, avec cette différence toutefois que, dans leur cas, le noyau de l'aniline s'enrichit de divers radicaux surajoutés.

Avec le 606, Ehrlich est passé à une série de nouveaux corps totalement différents des premiers. Cette fois, l'arsenic ne figure plus dans un reste d'acide arsénieux et en chaîne latérale; il est incorporé entre deux noyaux d'aniline (doués d'un groupement OH).

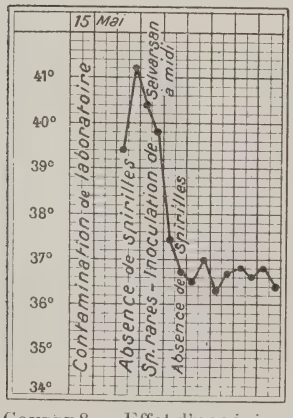
La formule est la suivante :



Ce composé constitue le premier terme connu d'une série de corps appelés arsénoïques. La série renferme actuellement, en plus du 606, le néosalvarsan d'Ehrlich (caractérisé par la présence d'un groupe sulfoné dans sa molécule), le galyl et le ludyl de Mouneyrat.

Tous les trois présentent la liaison caractéristique $-As=As-$ sur laquelle repose leur pouvoir parasitotrope, ainsi que leur absence de toxicité.

C'est jusqu'à présent, le néosalvarsan d'Ehrlich et mieux encore le novarsenobenzol français de Billon (deux corps de même formule) qui nous paraissent les remèdes les plus utiles à employer dans la fièvre récurrente. Le novarsenobenzol de Billon est facilement soluble dans l'eau distillée, peut s'injecter dans les veines sous un petit volume (10 à 20 cm³), n'est pas toxique et guérit immédiatement, sans rechutes.



Courbe 8. — Effet d'une injection intraveineuse de Salvarsan chez un sujet contaminé accidentellement.

Ce corps se présente sous l'aspect d'une poudre jaune; il est conservé en tubes scellés dans le vide. On ne doit ouvrir le tube et préparer la solution qu'immédiatement avant d'en faire usage; faute de prendre cette précaution, on risquerait de voir la solution s'oxyder (brunir) et devenir toxique. Il faut également prendre soin de ne pas l'agiter avec l'air. 75 centigr. du produit, dissous dans 20 c. c. d'eau distillée et inoculés immédiatement dans les veines du malade, constituent la dose pour un adulte.

Les spirochètes disparaissent d'ordinaire 6 à 12 heures après l'injection

intraveineuse du médicament. Des phénomènes généraux marqués peuvent accompagner cette brusque crise thérapeutique. Ils consistent en nausées, diarrhée, prostration, mais cèdent spontanément en 3 ou 4 heures. D'ordinaire, le malade est capable, dès le surlendemain, de reprendre ses occupations.

L'intensité de la réaction ne paraît pas être en relation avec le nombre plus ou moins grand de spirilles en circulation dans le sang; mais plutôt avec l'époque de l'évolution de la maladie, la crise étant d'autant moins vive qu'on se rapproche du moment de la défervescence naturelle.

La prophylaxie a, de son côté, tiré avantage de ce traitement qui permet de stériliser rapidement le réservoir de virus. Elle a principalement bénéficié, d'autre part, de la connaissance du mode de propagation de la maladie. Comme celle du typhus exanthématique, elle doit avoir pour objet la destruction des ectoparasites. La désinfection par le soufre des locaux contaminés, l'ébouillantement des vêtements des malades et des individus qui ont été à leur contact, la surveillance des locaux où s'entassent les misé-reux, en particulier, la surveillance des prisons, tels sont les moyens les plus sûrs de combattre la fièvre récurrente.

SODOKU [1]

Par D. THIBAUT

Ancien Interne des Hopitaux de Paris.
Ancien préparateur à la Faculté.

Affection due aux morsures de rat, le Sodoku (So : rat, Doku : prison) mérite d'attirer l'attention des médecins européens. En effet, alors qu'il était regardé autrefois comme exclusivement localisé au Japon et à la Chine, il est actuellement signalé non seulement en Amérique, mais encore en Europe, en France en particulier.

Il existe, dans la littérature médicale, une série d'observations où l'on voit des morsures de rat être suivies d'accidents plus ou moins graves. Elles ne sont pas étiquetées Sodoku, mais paraissent bien lui appartenir.

Le premier cas de ce genre date de 1840 et est dû à un auteur américain Wilcox : il s'agit d'un malade qui, mordu par un rat, présenta 12 à 15 jours après une tuméfaction à l'endroit de la morsure ; cette réaction locale s'accompagnant d'un état général grave avec fièvre. Après une amélioration, il y eut une tendance à la rechute, mais celle-ci ne fut que légère, car la guérison survint assez rapidement.

Watson, en 1840, Gillion, en 1868, Packaud, en 1872, rapportèrent des observations analogues. Depuis lors, les constatations devinrent plus fréquentes, puisque Prœscher a pu compter 17 cas en Amérique du Nord et en consigner également en Europe : le premier est celui de Charpentier découvert dans le sud de la France, le second est celui de Pena y Maja, en 1885, rencontré en Espagne. Des cas ont été observés en Angleterre, en Allemagne, en Algérie, en Toscane. A. Gouget dans une revue analytique a le premier attiré l'attention sur la question. Depuis cette époque, des nouvelles observations de Sodoku furent publiées, notamment par Ramond, Grenet, Laroche, Costa et Troisier, Fiévez, Braillon, d'Halluin.

Outre les travaux japonais cités plus bas, il faut mentionner les thèses de Dessauvages et de Roulland, le mémoire de Dujarrier de la Rivière. Enfin, tout récemment, le travail espagnol de Escolano évalue à 40 environ le nombre de cas signalés en France ; mais, on peut, comme le fait M. Gandy à propos d'une observation, se demander si tous sont d'une authenticité indiscutable.

Parasitologie. — Le Sodoku, évoluant comme une maladie infectieuse, il était naturel de rechercher l'agent pathogène : pour les uns, il faudrait incriminer un parasite, pour les autres un microbe.

L'origine microbienne a été proposée par Prœscher.

1. En Français : *Fièvre par morsure de rat.*
En Anglais : *Rat bit fever.*
En Allemand : *Rattenbisskrankheit,*

Cet auteur put chez un sujet constater directement dans les coupes un bâtonnet coloré à ses deux pôles par le Giemsa très abondant et analogue au microbe de la septicémie hémorragique. Ce microbe ne donna pas de cultures, mais son inoculation à un cochon d'Inde fut positive. Prœscher propose pour son bacille le nom de bacillus septico muris, il le croit tout à fait spécial puisque, ensemencé, ce microbe ne donne pas de culture et qu'il ne se colore pas avec les colorants ordinaires. Middleton signale d'autre part un diplocoque particulier dans la culture du sang. Quant à Myake, il put mettre en évidence des staphylocoques, mais ne rencontra pas d'agent spécifique.

D'autres expérimentateurs cherchèrent dans cette voie; les résultats furent absolument négatifs : Frugoni fit l'examen bactériologique du sang et ne trouva rien de spécial, Horder arriva aux mêmes conclusions, même après inoculation du sang aux animaux.

Schottmuller, en 1914, parle d'un streptothrix qui a été retrouvé depuis par Blake dans le sang et sur les végétations de l'endocarde.

L'origine parasitaire a été défendue par des médecins japonais et paraît s'appuyer sur un certain nombre de constatations.

Ogata examine soit en goutte pendante, soit sur lames, après dessication, la sérosité de l'ulcération apparue au niveau de la morsure, le sang, le suc ganglionnaire et le contenu des vésicules. Il voit dans ces différents liquides un sporozoaire, dont les sporozoïtes seraient constitués par des corpuscules fusiformes mobiles et les merozoïtes par de petites boules foncées.

En 1914, le même auteur parle d'un aspergillus. Shikami trouve dans le sang du lobule de l'oreille ou dans celui des plaques érythémateuses des corpuscules ovales colorés en violet par le Giemsa.

Des cobayes inoculés soit avec le sang, soit avec le suc d'un ganglion lymphatique présentèrent dans leur sang des corpuscules semblables.

La théorie parasitaire fit surtout de grands progrès dans ces dernières années, grâce aux recherches entreprises par l'Ecole de Tokio, qui tendent à démontrer que le Sodoku est une spirochaetose.

En 1915, Futaki trouve un spirochaete dans le sang et les produits pathologiques de ses malades Kitaucaga et Mukoyama montrent que l'inoculation des ganglions infectés est suivie d'une spirochaetose chez les animaux en expérience. Tagimouchi et Osumi ont vu dans la sérosité des ganglions et, à l'ultra-microscope, un spirochaete plus grand que le spirochaeta pallida et plus petit que le spirochaeta recurrentis.

En 1916, Ishivara, Ohtawara et Tamura rencontrent deux formes de spirochaetes, l'une longue dans les ganglions lymphatiques, l'autre courte dans la plaie de la morsure.

Le spirochaete doit être recherché dans le sang pendant les poussées fébriles, dans le suc ganglionnaire et dans les éléments éruptifs.

Ce spirochaete court (2 μ) ou long (8 à 10 μ) avec deux flagelles aux extrémités, épais de 1 μ 5 à 2 μ, est très mobile quand on l'examine à l'ultra-microscope ; il se cultive exclusivement sur milieu de Shimamine et se colore facilement en rouge par le Giemsa.

Il amène la production d'anticorps dans le sérum des malades. On peut constater le phénomène de Pfeiffer en injectant dans le péritoine d'un

cobaye du sérum de convalescent et du sang de cobaye contenant des spirochaetes. Même résultat in vitro.

L'inoculation du sang humain produit chez la souris et le cobaye une septicémie à spirochaete et réalise chez le macaque la maladie expérimentale (fièvre, éruptions). Futaki propose le nom de Spirochaeta morsus muris; Dujarric de la Rivière, celui de Sp. japonica: Noguchi, celui de Spironema Sodoku.

Étiologie. — Bien que les rats n'aient jamais été observés au moment où ils contaminaient les individus, il apparaît comme très probable qu'ils devaient être infectés : leur rôle semble analogue à celui du chien dans la transmission de la rage et l'agent infectant doit vraisemblablement se trouver dans la salive de l'animal. D'après une opinion ancienne, les rats de maison seraient plus dangereux que d'autres et le rat poursuivi et traqué

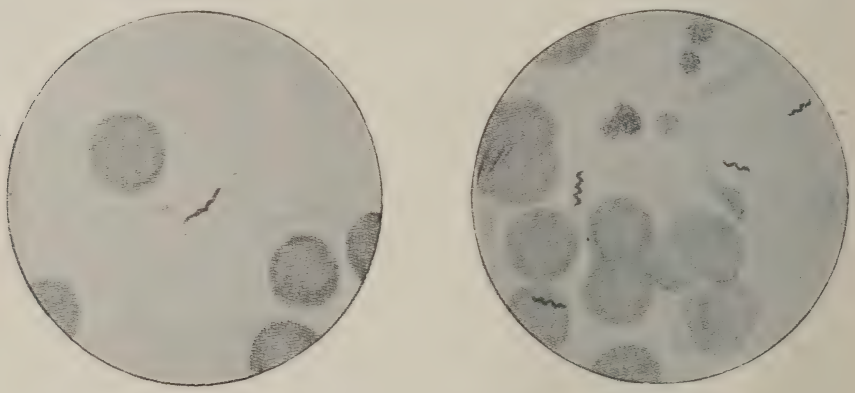


Fig. 1. — Spirochètes du Sodoku dans le sang du cobaye. Forme courte. (D'après Futaki, Takaki, Taniguchi et Osumi, in *Journ. exp. Med.*).

serait plus à redouter. Enfin le sujet doit être dans un état de réceptivité morbide : on a vu, en effet, un individu mordu à plusieurs reprises et n'être contaminé qu'à la dernière morsure. Le poison exerce son action nocive sur tout l'organisme, mais il lèse surtout le système nerveux, ainsi qu'en témoignent les troubles intellectuels, moteurs sensitifs : l'exanthème, l'urticaire sont causés par une atteinte des nerfs vaso-moteurs.

Anatomie pathologique. — Quelques autopsies ont été publiées : les lésions sont tout à fait banales et consistent en hyperhémie du rein, du foie, des capsules surrénales, de la pie-mère spinale.

A l'autopsie d'une souris inoculée, on trouve le spirochaete dans les ganglions, dans les cellules corticales des capsules surrénales, mais surtout dans les reins.

D'après Prœscher les modifications présentées par la peau au niveau de la morsure sont les suivantes. Macroscopiquement, elle est infiltrée par une masse blanchâtre, de consistance ferme, ne présentant pas trace de pus. Au microscope : l'épiderme épaissi par places, normal à d'autres, présente une dépression qui, remplie par un caillot sanguin et quelques polynucléaires, se continue par une fissure jusqu'au derme.

Le derme ne contient ni follicules pileux, ni glandes sébacées, ni glandes sudoripares ; il est infiltré, particulièrement au-dessous de la dépression décrite plus haut, par des cellules endothéliales mal colorées, par des cellules rondes fortement colorées et par des polynucléaires. Ces différents éléments sont séparés les uns des autres par une substance fibrillaire et des faisceaux de tissu conjonctif scléreux. Il existe, en outre, des formations tubulées ou arrondies, ressemblant à des amas lymphatiques, et entourées par une adventice délicate de longues cellules fusiformes : il y a même des éléments tout à fait anormaux qui doivent être des clasmatocytes.

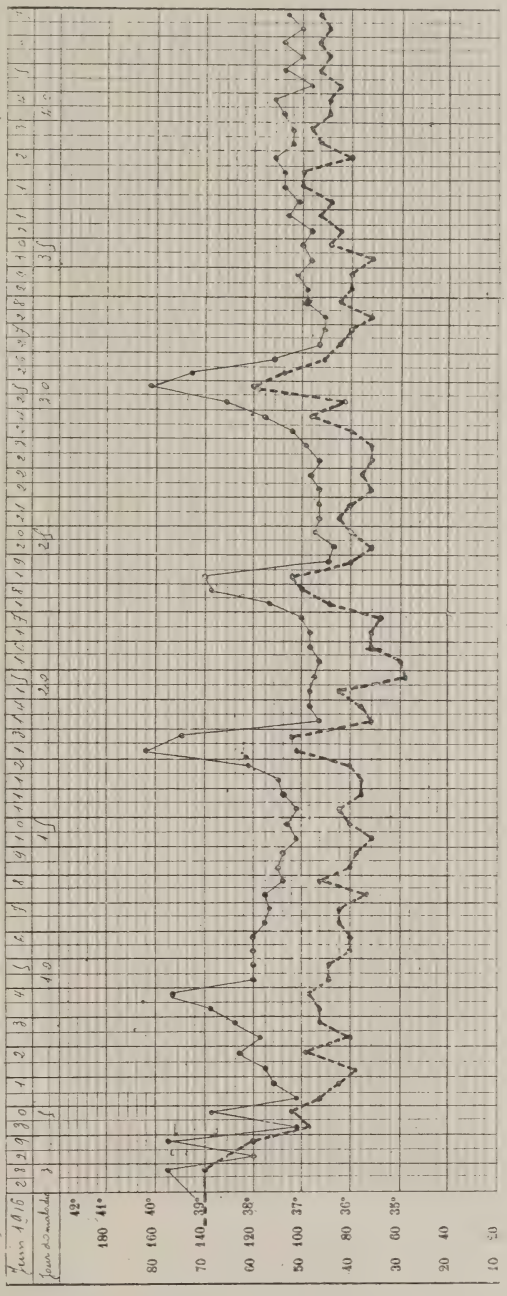


Fig. 2. — Courbe de fièvre de Sodoku. (Costa et Troisier).

Symptômes. — L'incubation est très variable : elle oscille le plus ordinairement entre 2 et 5 semaines ; elle peut atteindre 2 mois et ne pas dépasser 2 jours.

Puis le début se fait brutal en pleine santé. Le malade est abattu, le visage est rouge, la langue saburrale. La fièvre, symptôme dominant, apparaît ; elle est franchement intermittente. Chaque accès fébrile se caractérise par les 3 stades de frisson, de chaleur, de sueur, dure de 3 à 4 jours en moyenne et se reproduit à intervalles variables. Leur nombre n'a rien de fixe ; ils se répètent pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois ; puis, quand la guérison approche, ils deviennent moins intenses et s'espacent. La courbe thermique

a donc une évolution cyclique. Le deuxième phénomène est l'apparition d'une éruption.

Il s'agit le plus souvent d'un exanthème. Sur tout le corps ou sur une partie du corps se montrent des macules rouges ou violacés, prenant par places l'aspect de plaques érysipélateuses ou de grands placards erythémateux.

L'exanthème peut être remplacé par de l'urticaire généralisée ; par des papules ressemblant à des papules syphilitiques, enfin par un semis de nodules sous-cutanés très douloureux, gros comme des amandes.

En tout cas, l'éruption ne disparaît que très lentement et laisse quelquefois après elle une légère desquamation. Elle peut évoluer parallèlement aux périodes fébriles ; elle s'atténue, s'efface même complètement dans les phases d'apyrexie pour se montrer à nouveau à chaque poussée thermique.

Les symptômes locaux, assez constants, sont dans certaines observations les premiers en date. L'endroit de la morsure est le siège d'un gonflement douloureux et rouge avec ou sans vésicules. Il est possible d'y reconnaître les traces de la morsure du rat. On constate une lymphangite partant de la cicatrice de la blessure et gagnant le groupe ganglionnaire voisin hypertrophié.

Il n'y a pas de symptômes viscéraux ; la rate et le foie sont normaux, mais une ébauche de syndrome surrénal a été signalée, caractérisée par de l'asthénie et un pouls rapide et dépressible.

En dehors de l'accès, l'état général est indemne ; il s'altère cependant si la maladie se prolonge. Les périodes fébriles durent de 3 à 4 jours en moyenne ; la durée habituelle de la maladie est de 1 à 3 mois ; la guérison est la terminaison habituelle, après une courte convalescence.

D'après Horder, la formule leucocytaire subit des modifications assez importantes ; il y a une leucocytose notable : 18 000 pendant les périodes fébriles et 8 000 à 10 000 pendant les intervalles apyrétiques.

D'après Frugoni, la poussée éruptive serait marquée par une mononucléose modérée avec éosinophilie. Malgré ces réactions sanguines la rate est tout à fait normale, les ganglions ne suppurent jamais.

Le Sodoku ne se présente pas toujours avec ses caractères habituels ; la température peut prendre les types rémittent ou continu, ce qui serait d'un fâcheux augure.

Assez fréquemment, il existe des phénomènes généraux tels qu'un pouls rapide et faible, une respiration courte, de l'angoisse précordiale, de la céphalée, des vertiges. Les symptômes nerveux acquièrent vite une grande importance et consistent en délire, stupeur, coma, en troubles moteurs et sensitifs : paresthésie, anesthésie, hyperesthésie. Les douleurs musculaires sont particulièrement fréquentes. Enfin ont été décrites des douleurs abdominales avec diarrhée.

L'un des symptômes cardinaux, comme la fièvre, l'éruption, la réaction locale, peut manquer.

L'évolution de l'affection est elle-même extrêmement variable et ces changements portent sur le nombre des accès, leur durée, le laps de temps qui les sépare : la durée totale de la maladie est de ce fait modifiée, 2 poussées sont séparées par plusieurs mois et la maladie évolue pendant plusieurs années : le malade de Frugoni a été mordu en mai 1908 et a présenté des accès jusqu'en octobre 1910.

Des complications peuvent survenir. L'endocardite infectieuse, des congestions pulmonaires, des pneumonies sont notées, mais les néphrites sont surtout à mentionner et se révèlent par des œdèmes localisés aux extrémités et de l'albuminurie. Elles constituent la forme rénale du Sodoku (Troisier).

Enfin il faut dire que la terminaison peut être mortelle ; au Japon la mortalité s'élèverait à 10 0/0.

Etant donné la variabilité des aspects du Sodoku, certains auteurs ont isolé des formes cliniques. Myake en a décrit trois :

1° Une forme fébrile avec éruption ;

Fig. 5. — Spirochète du Sodoku dans une coupe de ganglion lymphatique. Forme longue. Imprégnation à l'argent.
(D'après Futaki, Tataki, Taniguchi et Osumi, in *Journ. exp. Med.*)

2° Une forme apyrétique avec symptômes nerveux qui se subdivise en une forme suraiguë très grave et une forme aiguë ;

3° Une forme abortive avec un ou deux accès fébriles sans exanthème.

D'après Misoguchi, il y aurait 4 types principaux, le premier où il y a prédominance des symptômes locaux, gangrène ou suppuration de la cicatrice, éruption localisée, lymphangite, le second avec des accès fébriles intermittents et un exanthème vésiculeux, le troisième caractérisé par des

douleurs articulaires ; et le quatrième où il y a prédominance des troubles nerveux.

Diagnostic. — Il se fait surtout par la notion étiologique et par les principaux symptômes, fièvre intermittente, exanthème, douleurs musculaires.

L'exanthème fera songer à l'érythème noueux, à la rougeole, au purpura, à des éruptions toxiques ; les douleurs articulaires à un rhumatisme articulaire aigu ; mais la confusion sera beaucoup plus facile avec des septicémies de nature indéterminée ; surtout avec d'autres affections parasitaires, qui se manifestent par des fièvres intermittentes.

Le paludisme sera reconnu à la splénomégalie, à la présence de l'hématozoaire dans le sang ; la fièvre récurrente sera affirmée par la constatation du spirochaeta recurrentis. La dengue n'est à diagnostiquer que dans les pays où elle sévit ; la fièvre disparaît au bout de 3 jours et les phénomènes généraux sont beaucoup plus marqués.

La fièvre des tranchées comporte une splénomégalie toujours nette, mais cette affection et le Sodoku ont de nombreux traits de ressemblance, à telle enseigne que certains auteurs ont voulu les considérer comme une seule et même maladie. Enfin, la morsure du rat peut provoquer des septicémies tout autres que le Sodoku.

De tout ce qui précède, il ressort que si le pronostic du Sodoku est assez bénin, il doit, dans certains cas, comporter des réserves, ainsi que le démontrent les observations japonaises.

Traitement. — Il sera d'abord prophylactique : toute plaie, après une morsure de rat, sera désinfectée et cautérisée. Lorsque l'affection sera déclarée, on administrera de l'huile camphrée, de la caféine. Frugoni a essayé l'atoxyl, sans grand succès d'ailleurs. En revanche, l'arsenobenzol a fourni d'excellents résultats.

LE PALUDISME

Par

H. VINCENT et J. RIEUX

Médecin inspecteur général de l'armée, Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin principal de l'armée, Professeur au Val-de-Grâce.

HISTORIQUE — RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

I. ***Historique***. — Le paludisme a été certainement connu dès la plus haute antiquité, car il est signalé et décrit, sous la forme de l'accès tierce et quarte, dans les Livres hippocratiques et dans les œuvres de Celse et de Galien. On le retrouve à l'origine de l'occupation et du défrichement de tous les pays. L'histoire ancienne le relate enfin à l'occasion de certaines expéditions guerrières et surtout de certains sièges : siège de Rome par l'armée gauloise, campagnes des Anglais aux Pays-Bas au XVIII^e^ siècle, etc.

L'étude scientifique de la malaria n'a guère fait de progrès depuis l'époque hippocratique jusqu'au XVII^e^ siècle. Les médecins grecs du V^e^ au XIII^e^ siècle, les médecins du moyen-âge, les médecins juifs et arabes, Avicenne, Rhazès, les médecins du XIV^e^ au XVI^e^ siècle ont tous connu les fièvres intermittentes, mais n'ont rien ajouté à l'étude d'Hippocrate. Sydenham a donné, en 1666, une bonne description des fièvres intermittentes. L'intervention si efficace du quinquina dans leur thérapeutique a complété et permis de préciser les notions relatives au paludisme. Enfin en 1820 le principe actif du quinquina, la *quinine*, en fut extrait par Pelletier et Caventou. La quinine, malgré son prix de revient à cette époque assez élevé, se généralise et nul ne mit en doute son efficacité thérapeutique dans le traitement des fièvres intermittentes. Mais il appartenait à Maillot [1] de donner à l'emploi de ce médicament l'extension qu'il méritait (1834). Maillot fut frappé des rapports étroits, de la « consanguinité » qui existent, entre les fièvres intermittentes proprement dites, les fièvres rémittentes et les fièvres continues, ou mieux « pseudo-continues » comme il les a nommées ultérieurement. *Ce sont ces dernières qu'il traite « avec hardiesse », en pleine réaction fébrile, aussitôt qu'on approche le malade, par le sulfate de quinine à haute dose*, alors que ses contemporains, les tenant pour des fièvres continues vraies, les traitaient par des antiphlogistiques.

Des travaux de Maillot à la découverte célèbre de Laveran, l'histoire du paludisme accuse peu de faits importants. Les principales questions qui

1. Maillot. Mémoire sur les fièvres pseudo-continues. *Gaz. méd. de Paris*, 1846. — Recherche sur les fièvres intermittentes du nord de l'Afrique. *Mém. lu à l'Acad. de médecine* le 30 mai 1835.

préoccupent les médecins sont les rapports du paludisme avec la fièvre typhoïde (Dutroulau 1850, Netter 1855, Frison (1866) l'anatomie pathologique de la malaria (Kelsch et Kiener), enfin la recherche de son agent pathogène.

Cette dernière préoccupation avait depuis longtemps hanté l'esprit des savants. L'idée que le paludisme est la conséquence de la pénétration dans l'organisme humain d'un élément vivant se trouve déjà exprimée par les auteurs les plus anciens (Vitruve). Mais elle prend corps surtout au XIXe siècle. Les *serafici* des Italiens au début de ce siècle, des spores végétales, les algues febrigènes de Salisbury (1862), de Balestra (1870) et de la mission lyonnaise de 1872, enfin le *Bacillus malariæ* de Klebs et Tomasi Crudeli (1879), qui a provoqué en Italie une somme de travaux assez considérables, ont été incriminés successivement. Tous, et les autres, sont passés dans l'ombre, puis dans l'oubli, à la suite des mémorables travaux de A. Laveran (1), qui consacrent l'étape la plus importante dans l'histoire du paludisme. En 1880, A. Laveran, médecin-major de 1re classe à l'hôpital de Constantine, étudiant la mélanémie, que Frerichs, Léon Colin, Kelsch décrivaient comme caractéristique de la malaria, découvrit dans le sang des paludéens des éléments nouveaux, qui avaient été confondus avec des leucocytes mélanifères, ou bien étaient restés inaperçus. A. Laveran eut le haut mérite non seulement de les décrire, mais surtout d'affirmer la spécificité, dans la malaria, de ces parasites si nouveaux. A la lecture de ses mémoires, l'on reconnaît, tels que nous les dénommons aujourd'hui : les gamètes en croissant, les microgamétocytes émettant des corps flagellés ou microgamètes, les macrogamètes immobiles, enfin les schizontes. « C'est un peu avant les accès de fièvre et au début de ces accès, qu'on a le plus de chance de les y rencontrer. Chez les malades atteints de fièvre palustre rebelle, les parasites existent quelquefois en permanence dans le sang ; ils disparaissent rapidement sous l'influence de la médication quinique » (2). « La relation qui existe entre la présence dans le sang des nouveaux parasites que j'ai décrits et les accidents de l'impaludisme me paraît, dit-il, indiscutable. En effet, les parasites, très bien caractérisés au point de vue morphologique, existent toujours dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, et ne se rencontrent jamais dans le sang des malades atteints d'affections étrangères à l'impaludisme ». [A. Laveran (3)]. Il n'y a rien à changer à ces descriptions faites à une époque où aucun parasite, sauf le spirille d'Obermeyer, n'avait été découvert dans le sang.

Après une période d'incertitude et de septicisme, où elle rencontra des adversaires principalement chez les médecins italiens, partisans du bacille de Klebs et de T. Crudeli, la decouverte de A. Laveran s'est imposée à la science. L'hématozoaire qu'il avait décrit avec une si haute précision fut trouvé dans tous les pays à malaria et dans le seul paludisme. Son étude fut d'abord approfondie dans l'organisme humain. Marchiafava et Celli (1883) le mirent en évidence par la coloration au bleu de méthylène. Golgi (1886) étu-

1. A. Laveran. *Acad. de méd.*, 23 novembre et 28 décembre 1880, 25 octobre 1881. *Soc. méd. des Hôp.*, 24 décembre 1880, 28 avril 1882. *Acad. des sc.*, 1881 et 1882, etc.
2. A. Laveran. *C. R. des séances de l'Acad. des sc.*, 1881, p. 627.
3. A. Laveran. *C. R. des séances de l'Acad. des sc.*, 1882, p. 737.

dia l'évolution de l'hématozoaire de la quarte et de la tierce. Depuis lors la liste des travaux parus sur ce sujet devient considérable. Il serait superflu d'en donner même le résumé. Les principaux noms qui leur sont attachés sont ceux de : Celli et Guarnieri (1888) Bastianelli et Bignami, Grassi et Feletti, P. Canalis (1890), Mannaberg (1893), Craig, Ziemann (1896), Plehn (1897), Schaudinn, Marchoux (1899), Ruge (1900), A. Billet, Grassi (1901), Ed. et Et. Serjent, Cardamatis, Lévi Della Vida, Thiroux (1907), etc.

La dernière étape de l'histoire du paludisme est la découverte du mode de transmission de la maladie. Par une prescience dont on doit reconnaître la portée, A. Laveran, dès 1891, avait admis, en appuyant cette opinion sur des faits d'observation rigoureuse, que les moustiques pouvaient être des agents de transmission de la malaria. La démonstration en fut d'abord faite par le major Ronald Ross, de l'armée des Indes; ses premières recherches (1895-1897), faites dans le corps de moustiques ayant piqué des paludéens, furent continuées par d'autres qui portèrent sur un hématozoaire des oiseaux (*Hemoproteus*) et sur les moustiques qui les piquaient. Il établit ainsi, non seulement la réalité de la transmission par les moustiques, mais encore les grandes lignes du développement de l'hématozoaire dans la tunique stomacale du moustique. Ces travaux furent appliqués à la malaria par la mission allemande composée de de Koch, Pfeiffer et Kossel (1898), puis par Grassi, Bignami et Bastanielli (1899); ce sont ces derniers qui ont démontré que l'*Anophèle* est l'agent spécifique de cette transmission. Enfin, en 1900, Th. Manson, âgé de 23 ans, se prête à Londres à une expérience confirmative : il se fit piquer à la fin d'août par des anophèles infectés à Rome sur des paludéens et expédiés à Londres; à partir du 13 septembre survinrent des accès de fièvre; le sang examiné contenait, à partir du 16, des éléments de la tierce.

Le mode essentiel de transmission du paludisme était, dès lors, établi.

II. ***Répartition géographique***. — Le paludisme est extrêmement répandu à la surface du globe terrestre, mais il l'est inégalement. On lui fixe, d'habitude, comme limites, la zone comprise entre le 50° de latitude Nord et le 20° de latitude Sud. Cette limitation n'a cependant rien d'absolu. D'une part, dans cette zone il existe des régions indemnes de la malaria : de l'autre, bien des foyers sont connus en dehors d'elle. C'est ainsi que les foyers d'Irlande, du Zuyderzée, de la Baltique (Pologne, Suède et Allemagne) dépassent le 50° de latitude Nord.

En *Europe*, on a signalé les domaines palustres qui bordent la Baltique, la Hollande et les bords de l'Escaut, l'Irlande. En France, toutes les régions marécageuses ont été, jusqu'au milieu du XIX^e^ siècle, des foyers importants de paludisme, les « marigots » de la Bretagne, de la Vendée et de la Charente-Inférieure, la Sologne, la Camargue et la côte Ouest de la Méditerranée, les Dombes, la vallée de l'Adour, la Corse enfin. Actuellement, grâce aux travaux d'assainissement, ces foyers sont en voie de disparition. Tout le bassin méditerranéen, côté Europe, est un siège important d'endémie palustre : les côtes orientales d'Espagne, celles de l'Italie, de la Sicile, de la Grèce, de la Turquie d'Europe, de la mer Noire. Dans l'Europe centrale,

les régions paludéennes sont également fréquentes : l'Autriche dans toute la vallée du Bas-Danube et de ses affluents, la Dalmatie, l'Herzégovine, la Bosnie, la Russie méridionale, les États balkaniques, enfin.

La guerre de 1914-1918 a révélé l'importance de ce dernier foyer. L'armée expéditionnaire d'Orient a payé en Macédoine, en particulier au cours de l'été-automne 1916, un assez lourd tribut. L'impaludation de l'effectif français a été évalué à 10 pour 100 en 1916, à 1 pour 100 en 1917; la mortalité clinique de 2,38 pour 100 en 1916, de 0,9 pour 100 en 1917. Signalons en passant que malgré le nombre considérable de paludéens rapatriés de l'armée d'Orient, l'infection malarique en France, des troupes comme de la population civile, a été infime.

En *Asie*, c'est surtout la partie méridionale, la plus chaude, qui est infectée. Le paludisme sévit dans toute la Turquie d'Asie, la Palestine, les côtes de l'Arabie avec le golfe Persique et les vallées du Tigre et de l'Euphrate, les Indes, en particulier les côtes et la vallée du Gange, Ceylan, la Cochinchine, les côtes méridionales de la Chine, Formose, Hong-Kong; enfin, dans l'intérieur, le Turkestan russe et la mer Caspienne.

Toute l'Afrique est un immense réservoir de paludisme; on n'excepte guère que les régions du Sud. Au Nord, notre Empire africain est un des foyers les mieux connus : la malaria y fait encore subir des pertes sensibles à nos troupes comme à nos colons. Les régions côtières et les régions basses (vallées du Tell et oasis sahariennes) de l'Algérie, de la Tunisie, actuellement du Maroc, sont encore fortement impaludées, malgré la lutte prophylactique activement menée depuis quelques années. Il en est de même de la Tripolitaine et de l'Égypte du Nord. Le paludisme est encore plus répandu et surtout plus grave dans les régions de l'Ouest africain : Sénégal, Côte d'Ivoire, Dahomey, Fernando-Pô, Nigéria et la vallée du Niger, Cameroun, Congo en entier jusqu'au Tchad. Les pays de l'Afrique orientale n'en sont pas exempts : Abyssinie, Zambèze, les Grands-Lacs et le cours supérieur du Nil; enfin Madagascar, où les troupes françaises de la conquête furent si éprouvées, et les îles voisines (Maurice, la Réunion, Comores).

En *Amérique*, c'est surtout la zone équatoriale et orientale qui est infestée. Les États-Unis d'Amérique, même le Canada, contiennent des régions palustres, mais de peu de densité. Celle-ci augmente à partir de la Floride. Tout le golfe du Mexique, la Louisiane, la côte mexicaine, le Honduras et le Guatémala sont profondément infectés de paludisme. La maladie a sévi sur les travailleurs employés au percement de l'isthme de Panama, jusqu'au jour où la lutte antipaludique y a été instituée. Dans l'Amérique du Sud, la Bolivie, la Colombie, le Venezuela, les Guyanes et la vallée du fleuve des Amazones, le Nord du Brésil, jusqu'à Rio-de-Janeiro, représentent des foyers importants. Citons encore les Antilles.

De l'*Australie*, il n'y a à signaler que les îles malaises : Java, Bornéo, Sumatra, et les Philippines : le paludisme y est sévère et très répandu. La Nouvelle-Calédonie, Tahiti, sont au contraire respectées.

Que dire de la répartition du paludisme selon ses variétés : tierce, quarte, tropicale? Des trois variétés, la quarte est la moins répandue et la moins disséminée. Les principaux foyers sont : le bassin méditerranéen tout

entier, l'Inde, les îles de la Sonde, Sainte-Marie-de-Bathurst. En Europe, surtout en Europe septentrionale, la variété dominante, sinon presque exclusive, est le paludisme tierce; la forme dite *tropicale* se rencontre surtout en Italie et dans les États balkaniques et ne semble pas franchir la limite naturelle formée par les Alpes et les Karpathes. Dans le bassin méditerranéen la proportion de paludisme à P. vivax et de paludisme à P. præcox serait en moyenne respectivement de 2 contre 1. En Asie, la fièvre tropicale est de beaucoup la plus répandue; elle va jusqu'à atteindre la proportion de 99 pour 100 à Ceylan, de 50 pour 100 à Java, de 89 pour 100 à Formose, de 83 pour 100 à Hong-Kong, par rapport aux autres formes. A Bangkok, au contraire, la tierce domine. Au Japon, elle est la seule variété qu'on observe. L'Afrique, en dehors des côtes méditerranéennes, est un vaste foyer de paludisme tropical; on ne signale que les îles du Cap-Vert où seule s'observerait la fièvre tierce. En Amérique enfin, toute la région équatoriale est, comme le centre africain, particulièrement infestée de paludisme tropical.

Ainsi donc, plus on se rapproche de l'équateur, plus le paludisme est répandu; plus il est grave aussi, et, comme nous le verrons, cette gravité est fonction du paludisme tropical, qui est justement la forme de prédilection des pays équatoriaux.

La fréquence et l'importance de la malaria s'apprécient aujourd'hui par l'établissement de ce qu'on appelle l'*Index endémique*. Celui-ci représente le pourcentage des individus de tous âges infestés de Plasmodium et qui constituent le « réservoir du virus ». Pour obtenir ces renseignements, il faut avoir recours, autant que possible, à la seule méthode rigoureuse : la recherche de Plasmodium par l'examen microscopique du sang. Cette recherche est souvent difficile chez l'indigène, qui ne se prête pas à l'examen du sang : on peut y suppléer par l'examen clinique des rates et tenir pour paludéen tout individu atteint de splénomégalie. On doit s'appliquer surtout à cette exploration chez les enfants, très souvent cachectiques, et aussi plus exposés que les adultes à la piqûre des moustiques. Faisons remarquer que les deux courbes des porteurs de Plasmodium et des splénomégaliques ne se superposent pas nécessairement dans une même région; le plus souvent, le chiffre des porteurs d'hématozoaires est plus nombreux, car le paludisme n'entraîne pas nécessairement une grosse hypertrophie de la rate. Mais les écarts entre les deux courbes ne sont jamais très grands.

On peut enfin faire intervenir dans l'établissement de l'index endémique le pourcentage des anophèles infectés par des sporozoïtes ou des ookynètes. On a pu trouver ainsi de 2 pour 100 à 50 pour 100 des moustiques infectés; mais la méthode est longue et délicate et moins pratique que la première.

L'index endémique est fort variable suivant les pays et, dans une même région, on peut observer des différences très grandes dans la proportion des sujets infectés, habitant cependant des localités voisines. Ainsi, dans l'Inde, sur un espace de 16 km. de diamètre, Stephens et Christophers ont vu l'index varier de 0 à 70. Dans certaines agglomérations de l'Afrique ou de l'Indochine, l'index endémique peut être si élevé que la presque totalité des habitants sont porteurs d'hématozoaires.

H. Vincent et J. Rieux.

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

1. ***L'Hématozoaire en général.*** — L'hématozoaire du paludisme, objet de la mémorable découverte de A. Laveran, appartient au genre *Plasmodium* (*Hemamœba*), famille des *Hémosporidées*, classe des *Sporozoaires*. C'est donc un protozoaire, comme, du reste, la plus grande partie des parasites du sang. Sa morphologie et surtout son évolution sont identiques à à celle des sporozoaires en général. La comparaison avec les caractères morphologiques et surtout évolutifs avec l'ordre voisin des coccidies a souvent été faite, et l'étude de ces dernières facilite, en effet, la compréhension des divers stades de Plasmodium.

D'une manière générale, les sporozoaires suivent une évolution marquée par quatre stades : 1° état *endocellulaire*; 2° *sporulation* après enkystement; 3° *mise en liberté des spores*, qui sont susceptibles de sortir de l'organisme infecté; 4° *infection* d'un organisme neuf et *formation des sporozoïtes*, qui pénètrent dans les cellules de l'organisme.

Cette évolution, déjà très voisine de celle de Plasmodium, le devient davantage encore quand on l'étudie chez les coccidies. Cette étude, faite en particulier par Schaudinn et Siedlecki, sur *Coccidium Schubergi*, parasite de l'intestin du mille-pattes, montre une grande similitude entre ces deux sporozoaires. Comme *Coccidium Schubergi*, *Plasmodium* présente un cycle endogène ou *schizogonique* et un cycle exogène ou *sporogonique*. Mais l'infection par les spores ne se fait pas directement d'homme malade à homme sain. Elle nécessite un intermédiaire, dans le tube digestif duquel se fait la fécondation des gamètes, la maturation des spores, la formation et la mise en liberté des sporozoïtes : cet intermédiaire est l'*Anophèle* femelle.

Explication de la planche I

(Microscope Stiassnie, obj. 1/16 imm., oc. comp. 3).

Plasmodium vivax.

Fig. 1. — Evolution schizogonique de P. vivax (48 heures). 1. hématie normale. — 2. Schizonte très jeune dans une hématie. — 3. Schizonte jeune. — 4. Schizonte de 12 à 20 heures. — 5. Schizonte de 24 à 30 heures. — 6. Schizonte de 36 à 40 heures. — 7, 8, 9, 10, 11. Division du schizonte (morula, sporocyte). — 12. mérozoïtes au nombre de 16, venant d'être émis.

Fig. 2. — Quelques types de schizontes jeunes.

Fig. 3. — Quelques types de schizontes à demi adultes.

Fig. 4. — Quelques types de formes de division (sporocytes).

Fig. 5. — Evolution des gamètes de P. vivax. — 1, 2, 3, 4. Formation des macrogamètes ♀. — 1. Macrogamète jeune, de 12 à 20 heures. — 2. Macrogamète de 30 à 48 heures. — 3. Macrogamète au 3e jour. — 4. Macrogamète adulte (4e jour). — 5. Microgamètocyte. — 6. Macrogamète au stade de parthénogenèse (la partie gauche représente le reste du macrogamète, la partie droite le schizonte en voie de division).

Fig. 6. — Quelques types de macrogamètes. — En bas un macrogamète paraissant libre.

Fig. 7. — Quelques spécimens de P. vivax en voie de dégénérescence par la quinine. A droite deux macrogamètes, le reste des schizontes de divers âges.

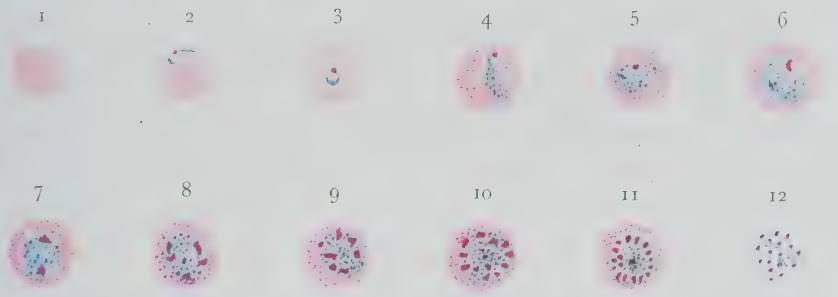


Fig. 1

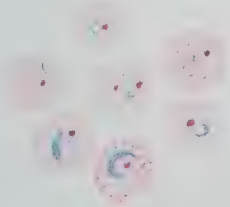


Fig. 2

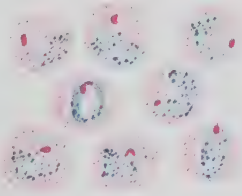


Fig. 3

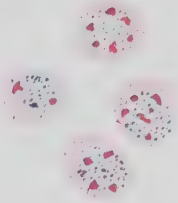


Fig. 4

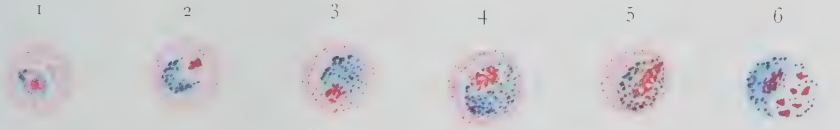


Fig. 5

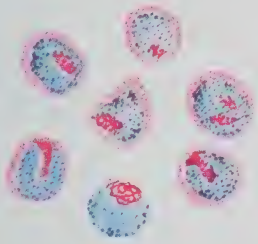


Fig. 6

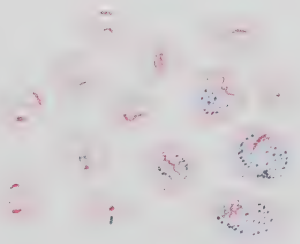


Fig. 7

A. Rieux. del. *Demoulin. Sc.*

Masson et Cie, éditeurs.

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS

L'étude de *Plasmodium* comprend dès lors deux parties nettement distinctes :

1° L'une qui *répond à sa schizogonie*, autrement dit qui comprend l'étude de sa morphologie et de son évolution dans le sang de l'homme;

2° L'autre *qui a trait à sa sporogonie*, c'est-à-dire à son évolution dans l'organisme de l'hôte intermédiaire, l'Anophèle femelle, depuis la sortie du sang de l'homme malade jusqu'à sa réinoculation à l'homme.

A) **Schizogonie**. — La schizogonie du Plasmodium doit être envisagée sous deux aspects, selon qu'on a affaire aux éléments asexués, ou aux éléments sexués.

1° **Éléments asexués**. — Les éléments asexués sont représentés par le *schizonte*. Le schizonte naît de la pénétration dans l'hématie du sporozoïte introduit dans l'organisme sain par la piqûre de l'anophèle, puis dans les

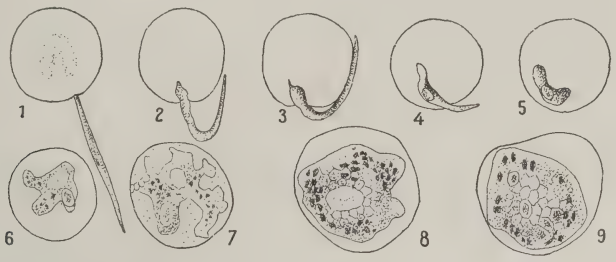


Fig. 1. — Pénétration des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* dans les hématies (1 à 4); 6, schizonte d'environ 12 heures; 7, schizonte très mobile d'environ 24 heures; 8, schizonte se préparant à la division nucléaire; 9, schizonte à nombreux noyaux. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

stades ultérieurs, de la pénétration du mérozoïte, terme ultime du cycle schizogonique.

La morphologie du schizonte est la suivante : coloré par la méthode de Romanowsky, le schizonte encore jeune a une forme généralement circulaire ou ovale; à un pôle on reconnaît un point rouge ou violacé et à l'autre extrémité un croissant plus ou moins fin ou large, de coloration bleue, dont les extrémités se rapprochent du point rouge apical; entre ces deux parties colorées existe une zone gris blanchâtre ou incolore. L'ensemble réalise l'image demeurée classique d'une « bague à châton ». Le plasmodium ainsi constitué représente une cellule dont il possède les éléments caractéristiques : noyau et protoplasma. On s'est toujours entendu pour ce dernier : c'est le croissant bleu périphérique, témoignant par sa coloration de la basophilie du protoplasma. L'entente a été moins complète pour le noyau. Actuellement on est unanime à reconnaître, dans le point rouge, la chromatine nucléaire dont il offre, du reste, les réactions; nous verrons qu'il joue le rôle de la chromatine de tout noyau cellulaire. Quant à la zone blanchâtre centrale, qu'on appelle encore « zone achromatique », les uns la tiennent pour du suc nucléaire, les autres pour une vésicule nutritive.

Cette morphologie générale appartient aux schizontes jeunes de toutes les

variétés de plasmodium. Les différences surviennent, comme nous le verrons, avec la maturation des schizontes.

D'une manière générale, l'évolution du schizonte de P. est la suivante : la zone achromatique diminue; le protoplasma augmente, en présentant des mouvements amœboïdes; sa croissance se fait aux dépens du cytoplasme du globule, dont il se nourrit; il se charge en outre de grains de pigment brun doré ou brun noir, dont la disposition varie un peu selon les espèces. Enfin le grain de chromatine tend vers la division; elle représente la fin de la maturation du plasmodium et le prélude de la sporulation. Cette division

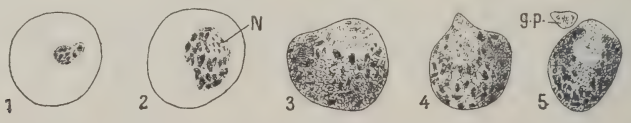


Fig. 2. — Développement du macrogamète de *Plasmodium vivax* observé à l'état frais. 4, formation du globule polaire (g. p,); 5, son émission. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

a été étudiée par Schaudinn sur le P. de la tierce, au moment où elle commence, c'est-à-dire sur le P. âgé de 24 à 36 heures. Elle ne diffère en rien de la karyokynèse en général : vacuolisation du noyau qui donne l'image d'un fin réseau, formation et scission de la plaque équatoriale dont les plaques filles s'écartent pour constituer chacune un noyau néoformé. Ceux-ci se divisent à leur tour; toutefois l'observation de leur division n'est plus aussi nette que celle de la première. *Cette forme de division du schizonte est quelquefois nommée « sporocyte » : cette dénomination est commode pour désigner ce stade de l'évolution schizogonique.*

Explication de la planche II.

(Microscope Stiassnie, obj. 1/16 imm., oc. comp. 3.)

Plasmodium quartanum.

Fig. 1. — De 2 à 11. Evolution schizogonique de P. quartanum (72 heures). — 1. Hématie normale. — 2. Schizonte très jeune dans une hématie. — 3, 4, 5, 6. Schizonte pendant le 2e jour. — 7, 8, 9, 10. Schizonte pendant le 3e jour aboutissant à la division et à la mise en liberté de mérozoïtes libres. — 11. Mérozoïtes libres. — 12. Macrogamète.

Plasmodium præcox.

Fig. 2. — Evolution schizogonique de P. præcox. — 1. Schizonte paraglobulaire, pénétrant dans une hématie. — 2, 3, 4. Accroissement du schizonte tel qu'on peut le voir dans le sang. — 4. L'hématie contient des grains de Maurer. — 5. Commencement dans la division nucléaire. — 6. Mérozoïtes libres.

Fig. 3. — Gamètes de P. præcox. — 1. Gamète jeune. — 2. Gamète plus âgé. — 3 et 4. Microgamétocytes. — 5 et 6. Macrogamètes semilunaires (corps en croissant).

Fig. 4. — Quelques aspects de schizontes de P. præcox dans le sang.

Fig. 5. — Aspect du sang dans l'accès pernicieux.

Fig. 6. — Types d'hématies anormales du sang, pour servir au diagnostic différentiel des Plasmodiums. — 1° Hématie normale paraissant contenir un globulin. — 2. Hématie garnie de granulations basophiles. — 3. Normoblaste. — 4. Hématie contenant un reste nucléaire ou corps de Jolly. — 5. Hématie contenant plusieurs débris nucléaires. — 6. Mégaloblaste contenant un reste nucléaire.

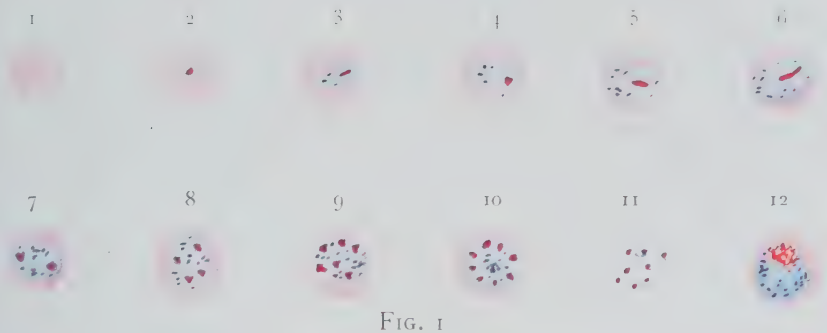


Fig. 1

Fig. 2

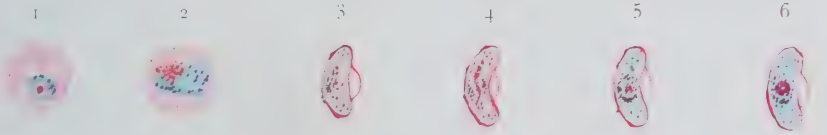


Fig. 3

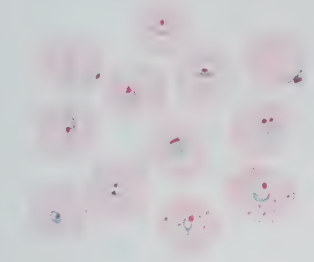


Fig. 4

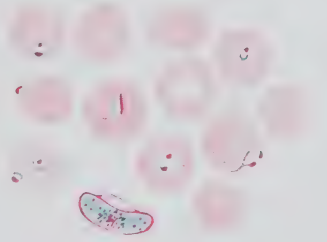


Fig. 5

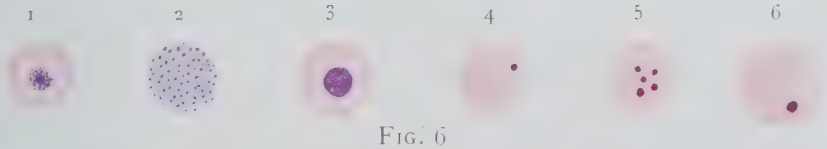


Fig. 6

A. Rieux. del. *Demoulin. Sc.*

Masson et Cie, éditeurs.

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS

Quand la division du schizonte est terminée, le groupe des éléments nouveaux qui en résultent se disloque, faisant éclater ainsi l'hématie qui le contenait. Les éléments libres ou *mérozoïtes*, circulent dans le plasma sanguin, jusqu'au moment de leur pénétration, généralement individuelle, dans une hématie neuve et adulte. Le cycle schizogonique est terminé et peut recommencer.

2° **Éléments sexués.** — Certains schizontes peuvent devenir des éléments

Fig. 3. — Développement du microgamétocyte de *Plasmodium vivax* étudié sur des préparations colorées; 1-4, développement du microgamétocyte; 5-7, formation des noyaux; 8, émission des flagelles. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

sexués. Le fait n'a rien que de normal : il correspond à une loi générale de biologie, dont la finalité est la régénération de l'espèce. Ces éléments sexués portent le nom de « gamètes » ; ils sont les uns femelles : ce sont les *macroga-*

Fig. 4. — Maturation et fécondation du macrogamète de *Plasmodium vieux* (préparations colorées). 1-2, formation et élimination du globule polaire (g. p.); 3, fécondation par un microgamète; 4, 5, 6, 7, divers aspects du zygote en marche dans l'estomac de l'Anophèle. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

mètes; les autres mâles : ce sont les *microgamétocytes*. Dans l'organisme humain, ces deux formes sexuées ne poussent pas davantage leur évolution. Mais *hors de l'organisme*, et spécialement dans l'estomac du moustique, le microgamétocyte émet des microgamètes qui fécondent le macrogamète. Nous y reviendrons à propos de la sporogonie de Plasmodium.

L'étude de la transformation du schizonte en macrogamète a été faite sur le sang vivant par Schaudinn et sur des préparations colorées par Ruge. Le schizonte évoluant en « gamétogonie » se reconnaît à ce que le grain de chromatine est placé au centre du protoplasma, en ce que la zone achromatique disparaît assez vite et en ce que sa pigmentation est toujours plus

accentuée que celle des autres schizontes. Les gamètes gardent pendant leur croissance une colorabilité et une pigmentation plus grandes. Leur mobilité est plus faible ; ils s'accroissent plus lentement que les schizontes, sans jamais accuser, comme ceux-ci, de tendance à la karyokynèse ; ils arrivent ainsi à maturité. Ils remplissent alors et débordent même parfois le globule rouge qui les abrite, si bien que les limites de ce dernier peuvent échapper à la vue. Ils sont alors à proprement parler des « gamètes ». Nous reviendrons sur leurs caractères différentiels selon le sexe et selon les variétés de plasmodium. Leur évolution ultérieure ne peut se faire que si des conditions extérieures à l'organisme humain surviennent.

A défaut de ces conditions, que deviennent-ils ? Il est établi aujourd'hui, et la démonstration en est due à Schaudinn, que les microgamétocytes, éléments mâles, meurent assez vite. Les macrogamètes, éléments femelles, généralement plus nombreux que les autres, sont doués, au contraire, d'une longévité beaucoup plus grande ; ils se réfugient dans certains organes, la rate surtout, et, *par un phénomène de parthénogenèse* ou de schizogonie régressive, ou encore de schizontogonie, sont susceptibles de revenir à la forme schizonte, primitive et asexuée. Nous reparlerons de ce phénomène à propos de chaque variété de Plasmodium. Il nous suffira de dire pour l'instant que ce phénomène explique les *rechutes* du paludisme, qui peuvent survenir parfois très tard après les accidents initiaux.

B) **Sporogonie**. — La sporogonie commence dès la sortie de Plasmodium de l'organisme humain. A. Laveran en a observé la phase initiale dans ses premières recherches, quand il examinait du sang de paludéen entre lame et lamelle, et qu'il constatait l'émission de microgamètes à la surface du microgamétocyte, leurs mouvements de flagelles, puis leur mise en liberté au milieu des hématies. Nous savons que ce sont les travaux de R. Ross sur l'infection de Culex pipiens par l'hématozoaire d'oiseaux, puis de Grassi et de ses élèves, enfin de Minchin et de Schaudinn sur l'infection d'anophèles par Plasmodium, qui ont démontré, d'une manière à peu près complète, le cycle sporogonique de l'hématozoaire de la malaria.

Le premier acte de la sporogonie, dès la pénétration du sang paludéen dans le tube digestif de l'anophèle femelle, est la fécondation du macrogamète par le microgamète ; les schizontes perdent toute activité et meurent. Le microgamétocyte devient extraglobulaire, prend une forme arrondie, et émet sur sa périphérie un certain nombre de flagelles ou microgamètes dont les extrémités sont un peu renflées ; ceux-ci, d'abord animés de mouvements en fouet, se détachent de la cellule-mère et se portent au-devant des macrogamètes. La fécondation de ce dernier se fait de la manière suivante : l'extrémité du microgamète se place en contact du macrogamète ; en cet endroit le bord du macrogamète accuse un renflement, vers lequel se dirige en même temps le noyau central ; la fécondation a lieu par la pénétration du microgamète dans l'intérieur de la cellule femelle et la fusion des éléments nucléaires. L'œuf ou *ookynète* est constitué ; il prend une forme allongée, et, mobile, se dirige vers la paroi intestinale ; il en traverse l'assise unicellulaire, passe dans la cavité générale du corps du moustique, mais reste toutefois en contact avec l'épithélium intestinal, entre celui-ci et la

couche musculo-élastique. C'est la place qu'il conserve pendant toute son évolution sporogonique. D'allongé, l'ookynète reprend la forme arrondie et devient kyste ou *zygote*. Le noyau du zygote se divise un certain nombre de fois : chaque division nucléaire, entourée de protoplasma, constitue un *sporoblaste*. Pendant toute cette formation la dimension du zygote s'est accrue, si bien que chaque zygote arrive à soulever la paroi intestinale et à

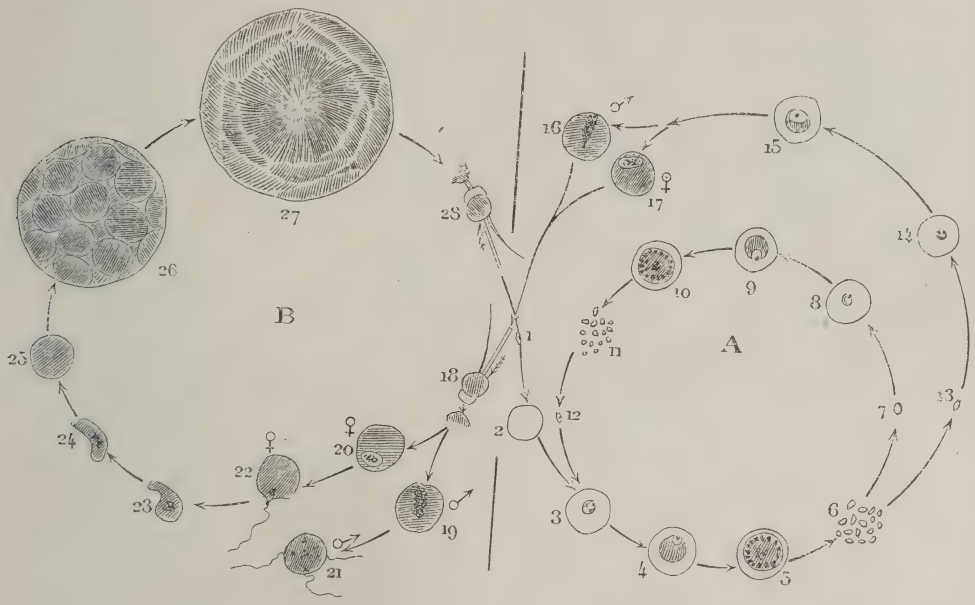


Fig. 5. — *Schéma indiquant les deux cycles : schizogonique et sporogonique, de Plasmodium.*

A) *Cycle schizogonique.* — 1, Sporozoïte introduit dans l'organisme humain par le moustique (28) et se dirigeant vers une hématie; 2-5, schizonte jeune dans une hématie; 4, schizonte demi-adulte; 5, stade de rosace (sporocyte); 6, mérozoïtes mis en liberté; 7, mérozoïte libre se dirigeant vers une hématie; 8, schizonte jeune, 2e génération; 9, schizonte demi-adulte, 2e génération; 10, stade de rosace (sporocyte); 11, mérozoïtes mis en liberté, 2e génération; 12, mérozoïte libre pouvant recommencer un 3e cycle schizogonique; 15, mérozoïte libre de 2e génération; 14, gamète jeune; 15, gamète adulte; 16, microgamétocyte ♂ et 17, macrogamète ♀ libres dans le sang humain, attendant pour achever leur évolution leur pénétration dans l'intestin du moustique 18; 3 à 12, cycle asexué; 15 à 16-17, cycle sexué.

B) *Cycle sporogonique.* — 19, microgamétocyte ♂ et 20, macrogamète ♀ dans le tube digestif du moustique; 21, microgamétocyte émettant des microgamètes dont l'un va féconder le macrogamète 22; 23 et 24, ookinète; 25, ookyste ou zygote; 26, kyste contenant des sporoblastes; 27, kyste contenant les sporozoïtes; 28, moustique inoculateur de sporozoïtes. (Schéma inspiré de Ruge.)

faire hernie à l'intérieur du tube digestif. Enfin, dans un stade terminal, le noyau de chaque sporoblaste se segmente; chaque segment entouré de son protoplasma représente un *sporozoïte*; tous sont placés côte à côte à la périphérie, contre la membrane kystique qui enveloppe primitivement le zygote et s'est accrue avec lui. C'est la rupture de cette enveloppe qui met en liberté la foule des sporozoïtes. Ceux-ci tombent dans la cavité stomacale, gagnent les glandes venimo-salivaires et sont inoculés par l'acte même de la piqûre.

H. Vincent et J. Rieux.

Le cycle sporogonique est terminé.

Nous verrons, en étudiant le moustique et l'étiologie du paludisme, les conditions favorisantes et contrariantes de cette évolution sporogonique. Qu'il nous suffise de dire pour l'instant que ce cycle entier, dans les conditions les plus favorables de température extérieure (25 à 30°) et de milieu, dure une semaine. Pour une température de 20 à 22° sa durée est plus longue. L'évolution n'aboutit pas pour une température inférieure à 20°.

II. *Technique d'examen de l'hématozoaire.* — Nous ne croyons pas nécessaire de donner ici l'exposé détaillé des procédés de recherche et d'examen de l'hématozoaire dans le sang frais et dans le sang étalé et desséché sur lames. Ces procédés sont décrits dans tous les livres de technique micrographique. Disons seulement que ceux dérivés de la méthode de Romanowsky : technique de Giemsa, méthode panoptique de Pappenheim, procédé de Leishman, Panchrome de Laveran, ont de plus en plus tendance à remplacer les autres : bleu de méthylène et thionine, par exemple.

Nous nous bornerons aux deux techniques suivantes :

1° **Coloration par la méthode de Laveran.** — A. Laveran[1] prépare à l'avance : 1° du bleu de méthylène à l'oxyde d'argent ou bleu Borrel. Dans une fiole de 150 c. c. environ, on met quelques cristaux d'azotate d'argent et 50 à 60 c. c. d'eau distillée; quand les cristaux sont dissous, on remplit la fiole avec une solution de soude et on agite; il se forme un précipité noir d'oxyde d'argent qui est lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée. On verse alors sur l'oxyde d'argent une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène médicinal de Hœchst; on laisse en contact pendant 3 semaines au moins, en agitant à plusieurs reprises.

2° Solution aqueuse d'éosine à 1/1000e.

3° Solution de tanin à 5/100e.

La coloration se fait de la manière suivante :

On mélange, *au moment de s'en servir*, en filtrant les deux premières :

Solution d'éosine à 1/1000e	4 c. c.
Bleu Borrel à l'oxyde d'argent	1 c. c.
Eau distillée	6 c. c.

On place la lame dans le bain colorant en position verticale pour éviter que le précipité qui se forme ne se dépose à sa surface. On colore 10 minutes. On lave de nouveau à l'eau distillée. On sèche.

Laveran a modifié en le simplifiant ce procédé primitif.

C'est la méthode dite de Laveran « modifiée ». Il substitue l'azur II de Gruber au bleu Borrel.

On mélange, *au moment de s'en servir* :

Solution aq. d'éosine à 1/1000e	2 c. c.
Azur II, solution aq. à 1/100e	1 c. c.
Eau distillée	8 c. c.

Colorer 10 minutes, laver, passer au tanin, laver, sécher.

2° **Coloration par le procédé de Giemsa.** — Giemsa[2] a donné en 1905 le

1. A. Laveran. *Soc. biol.*, 9 juin 1900 et 7 mars 1905.
2. Giemsa. *Ann. Inst. Pasteur*, 1905.

mode de préparation du colorant qui porte son nom. On le trouve tout préparé dans le commerce.

Les lames desséchées sont placées pendant 20 à 30 minutes dans l'alcool absolu vrai. Au sortir de l'alcool, elles sont plongées dans le bain colorant préparé extemporanément par le mélange de la solution de Giemsa du commerce 1 partie, avec 9 parties d'eau distillée; les lames y séjournent 20 à 30 minutes; elles sont ensuite lavées à grande eau et séchées.

III. ***Essais de cultures « in vitro » de plasmodium.*** — Déjà en 1897, H. Vincent [1] avait tenté de cultiver l'hématozoaire en plaçant une goutte de sang paludéen entre lame et lamelle stérilisées. Les préparations, lutées à la paraffine, étaient conservées dans une chambre humide, soit à l'étuve à 38°, soit à la température du laboratoire. Dans des cas de quarte et de tierce anciennes, les préparations ont montré, après 12 et 24 heures, des schizontes contenus dans de grands leucocytes et animés de mouvements amiboïdes; ils avaient, par conséquent, été absorbés vivants, à l'état de mérozoïtes, par le globule blanc et s'y étaient agrandis. Mais ils n'avaient pas dépassé le stade plasmodial et n'étaient pas parvenus à celui de la segmentation nucléaire, c'est-à-dire de la multiplication.

Cette question de la culture *in vitro* de Plasmodium a repris de l'actualité depuis les résultats positifs obtenus sur Piroplasma, sur Leishmania Donovani, et d'autres protozoaires. C. C. Bass et F. M. Johns [de la Nouvelle-Orléans [2]] ont défibriné du sang de paludéens atteints de fièvre tierce (6 fois) et de tropicale (29 fois); ils ont mélangé 10 c. c. de ce sang à 0 c. c. 1 de solution de dextrose à 50 pour 100 et l'ont centrifugé pour séparer le sérum des globules. Le sérum est réparti dans des tubes à fond plat, de telle sorte que la hauteur du liquide soit de 12 à 25 millimètres. Ils ajoutent à ce sérum 0 c. c. 1 à 0 c. c. 2 d'hématies de la partie moyenne du culot, pour éviter la présence de leucocytes. L'ensemble est porté à l'étuve à 40°. Dans ces conditions opératoires, les auteurs ont obtenu une ou deux générations schizogoniques des Plasmodium. Sur la même technique de Bass, J. J. Thomson et Mac-Lellan [de Liverpool [3]], Lavinder [4], enfin Ziemann, ont repris la même question. Tous ont obtenu une croissance de schizontes, mais certains seulement ont observé une évolution schizogonique complète avec formation de mérozoïtes (32 pour P. præcox) et pénétration dans de nouveaux globules. Il est curieux enfin de constater que dans ces conditions artificielles de vie, l'évolution des schizontes se fait plus rapidement que dans l'organisme humain (15 à 25 heures au lieu de 48 pour P. præcox, par exemple). Les faits en sont là. Nul doute qu'ils ne soient plus approfondis encore. Mais il n'apparaît pas que ce côté de la question de l'hématozoaire modifiera nos connaissances si solidement établies sur la malaria.

1. H. Vincent. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 902.
2. C. C. Bass et F. M. Johns. *Journ. off. expér. méd*, n° 4, 1er octobre 1912.
3. J. J. Thomson et Mac-Lellan. *Ann. of trop. med. and.*, n° 4, 3 décembre 1912
4. Lavinder. *Journ. of the ameri:. med. assoc.*, 4 janvier 1913.

IV. ***Les hématozoaires.*** — Nous avons exposé les caractères généraux, morphologiques et évolutifs du genre Plasmodium. Il convient de pousser plus loin notre étude et d'analyser les mêmes caractères, évolutifs et morphologiques, de chacune des espèces qui composent le genre ou tout au moins des trois types morphologiques qui sont à différencier dans le genre Plasmodium : 1° *Plasmodium vivax* (Grassi et Feletti), parasite de la tierce bénigne; 2° *Plasmodium malariæ* (Grassi et Feletti), parasite de la quarte; 3° *Plasmodium immaculatum* ou *præcox* (Grassi et Feletti), parasite de la fièvre tropicale (1). L'unité de cette dernière forme n'est pas admise partout. Pour les uns (Koch, Hewetson, Ruge) le P. præcox est un; pour d'autres (Grassi, Marchiafava et Bignami), elle serait double; pour d'autres encore (Mannaberg) triple. La question est trop incertaine pour qu'on puisse dès à

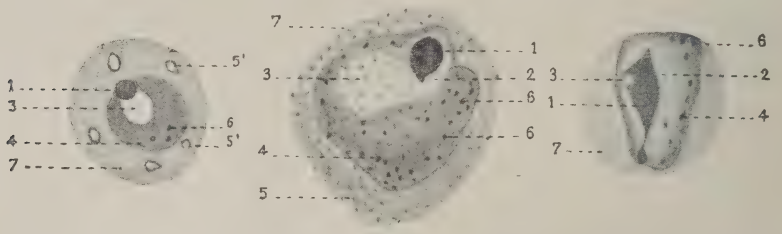


Fig. 6. — *Caractères communs aux trois types morphologiques de Plasmodium.* (D'après A Billet.) — A) Plasmodium præcox ou immaculatum. B) Plasmodium vivax ou tertianum. C) Plasmodium malariæ ou quartanum. 1, noyau (chromatine); 2, vésicule nucléaire; 3, vésicule nutritive; 4, cytoplasme; 5, grains de Schüffner; 5′, grains ou taches de Maurer; 6, grains de pigment; 7, globule rouge. Ces caractères n'ont trait qu'aux schizontes.

présent conclure. Nous nous en tiendrons à la division première qui laisse à P. præcox son unité.

Nous exposerons successivement les trois types de Plasmodium en commençant par le mieux connu, P. vivax ou tertianum.

A) **Plasmodium vivax** ou **tertianum**. — 1° **Morphologie.** — Dans les préparations *colorées*, les *schizontes* montrent, dès les premières heures qui suivent la pénétration du mérozoïte dans l'hématie, les caractères classiques d'une bague avec chaton, ses dimensions varient du quart à la moitié du diamètre de l'hématie qui le contient. Cet état persiste pendant la première moitié du cycle total, soit environ 24 heures. Il augmente seulement un peu de dimension. Pendant la seconde moitié du cycle, le protoplasma s'agrandit, se charge de pigment noir, éparpillé irrégulièrement à sa surface, et prend la forme d'un disque plein ou d'une surface irrégulière, creusée de dépressions et munie d'expansions, en un mot la forme d'une amibe animée de mouvements pseudopodiques et qui aurait été fixée en pleine mobilité; de là une diversité très grande d'aspect. En même temps,

1. Voici la synonymie la plus employée de ces trois formes : 1° *P. vivax* = P. malariæ tertianum, Hœmamœba malariæ, var. magna ou tertiana; 2° *P. malariæ* = P. malariæ quartanum; Hœm. malariæ, var. quartana; 3° *P. immaculatum* = P. præcox, P. falciparum, Hœm. malariæ, var. parva.

le globule rouge parasité *s'hypertrophie*, pâlit et perd sa forme ronde pour acquérir une forme ovale ou un peu irrégulière. Dans les dix dernières heures de l'évolution, entre la 40e et la 48e heure, le schizonte qui représente un disque bleu, régulièrement circulaire ou irrégulier et qui remplit à peu près complètement le globule hypertrophié, commence la division de son noyau. Au lieu d'un grain de chromatine, on en compte 2, 3, 4, 8, 16, répartis irrégulièrement à l'intérieur du protoplasma; le pigment est amassé à la partie centrale; le globule paraît avoir disparu. L'ensemble du parasite représente, selon les images consacrées : une framboise, une mûre, une rosace. La « morula » ou encore le « sporocyte » est constitué. Le globule rouge éclate et le plasmode met en liberté 16 à 25 éléments jeunes ou *mérozoïtes*. Le cycle de P. vivax est terminé. Il peut recommencer par la pénétration de nouveaux mérozoïtes dans les hématies.

Une dernière particularité de P. vivax existe dans la *pigmentation du globule rouge parasité*. Par le Romanowsky, en effet, le globule renfermant un schizonte de P. vivax depuis 12 heures environ (schizonte en anneau) est rempli de fines granulations *roses* ou *rouges* en nombre assez considérable, mais nettement séparées et qui recouvrent le parasite lui-même. Cet état granuleux a été décrit par Ruge et Maurer presque en même temps, d'où le nom de « grains de Ruge ou de Maurer » sous lequel on les désigne. Ces grains sont caractéristiques de P. vivax. Ils doivent se différencier, d'après Ruge, des grains de Schüffner, qui seraient produits par l'hématoxyline et apparaîtraient comme des points *bleuâtres* ou *violacés* sur le fond du globule incolore. Nous devons ajouter cependant que la dénomination de « grains de Schüffner » a prévalu et demeure classique.

Le cycle de P. vivax à l'état de schizonte peut se résumer de la façon suivante : *Cycle total*, 48 *heures*. *Forme en anneau*, 24 *heures*. *Forme amibienne, mobile et pigmentée*, 16 *heures environ*. *Forme de division nucléaire, aboutissant au sporocyte*, 8 *heures environ*.

Les *gamètes* se reconnaissent difficilement sous leur forme jeune; ils montrent alors un protaplasma plus abondant, plus épais, plus coloré que celui du jeune schizonte; en outre, il est déjà pigmenté. Le noyau est souvent central. Ces mêmes caractères persistent au stade plasmodial, où le gamète a une forme plus régulière et une teinte bleue plus foncée que le schizonte au même stade.

Les gamètes adultes ont une dimension à peu près égale à celle du schizonte adulte; leur pigmentation, au lieu d'être, comme dans le schizonte, parfois réunie en amas plus ou moins compact en un point de l'élément, est éparpillée à leur surface; ils montrent, en outre, une entaille du protoplasma plus ou moins étendue et nette, occupée par le noyau; la chromatine nucléaire, condensée en un seul amas, a l'air d'être faite de l'union de grains ou du pelotonnement d'un fin filament. L'évolution des gamètes surtout connue pour le macrogamète est au moins deux fois plus longue que celle du schizonte.

Les caractères différentiels des macrogamètes ♀ et des microgamétocytes ♂ sont surtout constitués par la coloration toujours plus intense chez le premier que chez le second. Le macrogamète a donc une coloration plus

bleue, une petite entaille circulaire ou demi-circulaire à sa périphérie, des dimensions plus grandes (10 à 14 μ), une pigmentation plus fine, la chromatine est au protoplasma comme 1/8 ou 1/12. Le microgamétocyte a une coloration plus pâle (vert-gris ou presque incolore), une coupure plus grande, qui occupe parfois la moitié du parasite, des dimensions plus petites (8 à 9 μ), une pigmentation plus épaisse et plus diffuse, enfin la chromatine est au protoplasma comme 1/5 ou 1/4. En résumé, le macrogamète se reconnaît à la faible dimension du grain de chromatine au milieu du protoplasma étendu et bleu foncé ; le microgamétocyte montre une chromatine nucléaire plus étendue au milieu d'un protoplasma gris rose ou gris vert.

Les caractères évolutifs *dans le sang vivant*, toute question de structure fine mise à part, sont la reproduction de ceux que nous avons décrits dans les préparations colorées. En outre, l'observation du P. vivax dans le sang frais et vivant, *hors de l'organisme*, en chambre humide, permet d'assister à l'acte de la fécondation du macrogamète, fait que l'étude du sang ne per-

Fig. 7. — Schizogonie régressive d'un macrogamète de *Plasmodium vivax*, 48 heures avant une récidive (préparation colorée). N, partie achromatique du noyau ; N' partie riche en chromatine qui se divisera (*n. m.*, 4) pour donner des mérozoïtes (m, 5). (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

met pas de constater, puisque cette fécondation est toujours extérieure à l'organisme.

Au début de l'évolution des *schizontes* de P. vivax dans le protoplasma du globule rouge, on peut constater dans certains globules des petites figures, rondes ou ovales, de couleur gris doré, pâle, à contours confus, difficile à distinguer du protoplasma globulaire ; leurs mouvements amœboïdes permettent cependant de les reconnaître comme des éléments vivants. Leur diamètre égale 1/5 de globule. Ces formes grandissent dans le globule hypertrophié et décoloré, se chargent de grains de pigment, qui sont souvent extrêmement mobiles dans le parasite.

Quand P. vivax est âgé de vingt-quatre heures, on peut parfois apercevoir à son intérieur une zone claire et brillante qu'on doit considérer comme la chromatine. Durant les douze heures suivantes, le parasite continue à croître, le pigment augmente sous forme d'une poussière très ténue, les mouvements diminuent. Sur la fin de l'évolution, vers la quarante-sixième ou quarante-huitième heure, le pigment se fixe et s'ordonne en une bande ou en un ou deux amas, des zones claires et brillantes, répondant à autant de grains chromatiniens que de jeunes parasites, s'avancent peu à peu dans l'intérieur du P. vivax jusqu'à ce qu'il en soit complètement rempli. Le sporocyte est ainsi constitué. En dernier lieu, le reste de l'enveloppe du globule éclate et les jeunes parasites (mérozoïtes) qui ressemblent alors à des globu-

lins sont prêts à recommencer le cycle, tandis que le pigment est phagocyté par les leucocytes.

Les *gamètes* se reconnaissent, à côté des schizontes ou mieux des sporocytes, à leur plus grande dimension qui dépasse celle du globule rouge, à leur apparence libre, à leur pigment réparti sans ordre et toujours mobile. Parmi ces formes on peut encore en reconnaître deux distinctes l'une de l'autre : l'une possède un protoplasma hyalin, un riche pigment brun doré, une dimension généralement peu supérieure à celle du globule rouge normal. L'autre a un protoplasma finement granuleux, un pigment brun noir en grains ou en fins bâtonnets. La première forme répond au *microgamétocyte* ♂, la seconde au *macrogamète* ♀. La démonstration en est faite par l'évolution ultérieure.

En effet, après dix ou vingt minutes d'observation, les gamètes à protoplasma hyalin sont pris de mouvements brusques, se jettent de part et d'autre, et émettent de leur intérieur quatre à huit filaments longs et minces, les « flagelles » ; ceux-ci sont d'une dimension égale à deux ou trois diamètres de globule rouge : ils battent avec violence autour d'eux, fouettent les flancs des hématies voisines, se séparent de leur sphère, parcourent avec des mouvements serpentins le champ du microscope et pénètrent enfin dans l'intérieur de la deuxième variété du gamète où ils disparaissent. La fécondation est ainsi accomplie. Quant à la proportion des microgamétocytes, par rapport aux macrogamètes, elle est des plus variables ; pour Ruge elle peut aller de 1/1 à 1/40 ; dans nos observations personnelles, la proportion des macrogamètes a toujours été très supérieure à celle des microgamétocytes.

2° **Parthénogenèse des macrogamètes de P. vivax.** — Quand un macrogamète revient par parthogenèse à la formation de schizontes, les éléments qui le constituent, protoplasma et chromatine nucléaire, se scindent par la moitié. De ces deux moitiés, l'une conserve en grandissant la morphologie primitive, c'est-à-dire celle du macrogamète (basophilie très accentuée du cytoplasma, noyau étendu et finement réticulé, pigmentation forte) ; l'autre moitié prend au contraire, en s'accroissant, l'aspect du schizonte, demi-mûr, mûr, puis du stade de morula avec production de mérozoïtes. Ces faits, établis d'abord par Schaudinn, sont d'observation assez facile dans le sang des paludéens très riche en P. tertianum. Mais il convient de ne pas confondre un gamète revenant par parthénogenèse à l'état de schizonte et un gamète occupant avec un schizonte l'intérieur d'une même hématie.

B) **Plasmodium malariæ ou quartanum.** — Dans les préparations *colorées*, les *schizontes* de P. malariæ montrent dans les premières heures de leur évolution des caractères peu différents de ceux du P. vivax. C'est la même forme d'anneau, avec son grain de chromatine, sa zone achromatique et le croissant protoplasmique : l'ensemble a des dimensions du tiers ou de la moitié de l'hématie parasitée. Cet état persiste pendant le tiers de l'évolution totale, c'est-à-dire vingt-quatre heures. A partir du deuxième jour, le schizonte, par une sorte d'étirement du protoplasma de l'anneau primitif, prend l'aspect d'un ruban allongé et étroit, d'un point d'exclamation, bleu,

assez fortement pigmenté, étendu dans l'intérieur du globule rouge qu'il traverse parfois totalement. Le globule n'est *ni hypertrophié ni décoloré*. L'hématie parasitée est entourée d'une couronne d'autres hématies saines accolées à elles (Gros). Pendant tout ce deuxième jour, le ruban de schizonte s'agrandit, prend une dimension deux à trois fois plus considérable et augmente sa pigmentation, qui se présente sous forme de bâtonnets fins, plutôt que de grains. Enfin dans les dernières vingt-quatre heures du cycle total, le schizonte de P. malariæ, qui a pris une forme irrégulièrement arrondie, commence la division de sa chromatine. Au lieu d'un grain chromatique, le protoplasma pigmenté en renferme 2, 4, 8, rarement davantage, répartis au milieu ou placés régulièrement en bordure. Le pigment se rassemble au centre de la figure, qui donne alors parfois, une image de marguerite. Pendant toute cette évolution, qui garde une régularité généralement plus grande que le cycle de P. vivax, le schizonte de P. malariæ ne prend jamais de dimension supérieure à celle d'une hématie normale. Celle-ci, parasitée, ne modifie jamais enfin sa dimension et sa couleur normales. On n'y observe pas de granulations. Le sporocyte de P. malariæ, arrivé à la fin du cycle de soixante-douze heures, met en liberté ses spores ou mérozoïtes, qui sont généralement au nombre de 8. Le cycle précédent est prêt à recommencer. Nous pourrons le résumer de la façon suivante : *Cycle total*, 72 *heures*. *Forme en anneau*, 24 *heures*. — *Forme en ruban*, 24 *heures*. *Forme de division nucléaire aboutissant au sporocyte*, 24 *heures*.

L'évolution et la morphologie des *gamètes* sont moins connues que celles des gamètes de P. vivax. On ne les différencie bien qu'à l'état adulte où elles présentent les caractères que nous avons décrits pour les gamètes de P. vivax : coloration plus intense du protoplasma et absence de division de la chromatine. La différence réside, tant que le gamète est intraglobulaire, en ce que le gamète de P. malariæ est plus petit que celui de P. vivax. Cette différenciation n'est plus possible à partir du moment où les gamètes sont libres, car il y a des gamètes de P. malariæ relativement grands et des gamètes de P. vivax relativement petits (Ruge).

Quant à la différenciation entre macrogamètes et microgamétocytes de P. malariæ, elle a été faite par Levi Della Vida : le protoplasma des macrogamètes est plus dense et plus colorable ; celui du microgamétocyte est plus pâle, plus pigmenté et moins coloré.

L'évolution dans le *sang vivant* réalise un tableau en tout point comparable à celui décrit pour P. vivax. Seule la durée est de 72 heures au lieu de 48 heures. En outre, le P. malariæ tranche davantage sur le protoplasma globulaire que le P. vivax ; son pigment est plus abondant, ses mouvements amœboïdes sont plus faibles, ses grains de pigment sont plus gros, plus bruns, et sa division comporte 8 ou 14, au plus, mérozoïtes. On n'observe pas de décoloration ni d'hypertrophie globulaire. Quant à l'acte de fécondation, il est identique à celui de P. vivax (Ruge).

C) **Plasmodium immaculatum** ou **præcox**. — La durée totale de l'évolution *stn schizontes* n'est pas aussi exactement connue que celle de

P. vivax ou de P. quartanum. Il est admis que cette évolution varie de 2 à 8 jours. La forme la plus jeune du schizonte de P. immaculatum se présente sous la forme d'un petit anneau de la dimension de 1/6 de globule rouge de couleur bleu sombre presque noir et dont le cercle a la finesse d'un cheveu et semble tracé à la plume; cet anneau porte à sa périphérie un ou deux petits grains de pigment très fins, brun foncé. La zone achromatique est très développée. Enfin, le schizonte est à ce stade presque toujours placé à la bordure du globule et parfois même seulement accolé à lui (phase ou état paraglobulaire). Dans un stade ultérieur, ces petits anneaux, déjà plus nombreux dans le sang périphérique, ont augmenté du double. Le schizonte représente toujours un anneau, mais à protoplasma plus épais. Sa forme est parfois incomplète et réalise celle d'un fer à cheval. C'est le *moyen anneau* de P. immaculatum. Enfin, dans un stade plus avancé encore, l'anneau précédent augmente sa dimension qui devient égale à 1/3 de globule rouge; son protoplasma dessine un croissant bleu assez épais; l'ensemble est en tout comparable à l'anneau de P. vivax dans les 24 premières heures de son évolution; c'est le *grand anneau* de P. immaculatum. Le globule parasité n'est ni hypertrophié, ni décoloré; il est plutôt ratatiné. Le schizonte disparaît du sang périphérique et achève son évolution dans les capillaires des viscères, tels que la rate, ou de la moelle osseuse. On sait cependant qu'à la fin de cette évolution, le sporocyte de P. immaculatum apparaît sous forme d'éléments bleus de petite taille, à contours irréguliers, à pigment central et renfermant de 10 à 25 grains de chromatine. Par le nombre de ceux-ci, il rappelle le sporocyte de P. vivax, mais sa taille est trois fois plus petite. Par sa taille, il rappelle le sporocyte de P. malariæ, mais ses grains de division sont beaucoup plus nombreux. La mise en liberté des mérozoïtes se fait également dans les viscères centraux, ainsi que le début de l'évolution des nouveaux schizontes. Certains auteurs admettent enfin que le schizonte du P. præcox se *divise directement par bipartition*, sans atteindre nécessairement le stade de rosace.

L'observation des faits précédents est surtout facile quand on a affaire à des cas de première invasion; après les rechutes la confusion devient possible et toutes les formes d'anneaux peuvent s'observer en même temps.

Maurer a décrit en 1902 des grains inclus dans le protoplasma des hématies parasitées par le P. immaculatum; ce sont, contrairement à ceux de la tierce bénigne, des grains assez volumineux, peu nombreux, irréguliers et de dimension inégale, désignés sous le nom de « grains » ou « taches de Maurer ».

Contrairement aux schizontes, les *gamètes* de P. immaculatum sont très connus, parce qu'ils se trouvent fréquemment dans le sang périphérique et que leur forme est assez caractéristique pour avoir toujours attiré l'attention. Les gamètes de P. immaculatum ne sont autres en effet que les « *corps en croissant* » ou « *corps falciformes* », si souvent observés par ceux qui ont eu l'occasion de rechercher l'hématozoaire du paludisme. Leur forme commune est celle d'un « croissant », d'une « demi-lune », d'une « saucisse », d'un « fuseau », enfin d'une masse sphérique. Ces formes ne sont du reste pas dues au hasard de la fixation, elles représentent, d'après Ruge tout au moins, une véritable évolution. La forme initiale est d'abord celle d'un

anneau pigmenté endoglobulaire, analogue à celui de P. vivax, puis celle de la demi-lune ou du croissant à extrémités arrondies. La longueur est d'une fois et demie, la largeur la moitié de celle du globule rouge. Les extrémités se colorent en bleu pâle ou bleu gris par le Giemsa. Le centre présente un amas de pigment ordonné en couronne autour de grains de chromatine. Au début de son évolution, le gamète de P. immaculatum est inclus au milieu du globule : celui-ci s'étend en longueur pour s'adapter en quelque sorte à la forme en croissant du gamète lui-même, si bien que le globule dessine une légère courbe, placée dans la concavité du croissant. Sous cet aspect, le microgamétocyte se reconnaît à la laxité de son réseau de chromatine et le macrogamète à sa densité. A un stade plus avancé, on observe la forme en fuseau et enfin la forme sphérique. Celle-ci représente l'état adulte du gamète et répond à la même forme des gamètes de P. vivax et de P. malariæ; c'est encore une surface irrégulièrement arrondie, fortement colorée et pigmentée avec une masse chromatinienne plus ou moins nette; l'ensemble est de dimension inférieure aux gamètes de P. vivax et de P. malariæ.

L'observation du *schizonte* de P. præcox dans le *sang frais et vivant* est assez difficile. Cela tient à la rareté du parasite jeune, à la difficulté de le déceler dans le protoplasma de l'hématie, à l'absence de pigment; aussi échappent-ils généralement à un œil non exercé. Au début de leur évolution ils apparaissent comme de petits anneaux, mesurant 1/6 à 1/4 du diamètre d'un globule, ou des masses sans caractère précis. Il n'existe, en effet, pas de pigment. Seuls, les mouvements amœboïdes permettent leur connaissance. Plus tard le pigment apparaît et permet de les déceler plus facilement. L'évolution ultérieure, jusqu'à la mise en liberté des mérozoïtes, est la même que pour P. vivax. Le sporocyte émet 8 à 25 mérozoïtes : il est toutefois toujours plus petit que celui de P. vivax.

Quant aux *gamètes*, leur différenciation d'avec les gamètes de P. vivax ou malariæ est facile. Elle a été établie en particulier par Ziemann. Elle est du reste facilitée par l'aspect réniforme ou fusiforme de l'élément. On reconnaît, en outre, à sa face concave, la ligne courbe du contour de l'hématie décolorée. On peut différencier enfin le microgamétocyte du macrogamète. Le premier a un aspect hyalin, le second est granuleux.

Tels sont, dans leur analyse, les caractères morphologiques des trois types classiques de Plasmodium. Certains les considèrent comme des *espèces* du genre P., aussi séparées les unes des autres que le sont les espèces animales et végétales. D'autres les tiennent pour des races, ou plus simplement des *variétés* d'une même espèce P., susceptibles, à ce titre de passage, de croisement et de transformation réciproques. Cette thèse uniciste est défendue par le professeur Laveran, pour qui les différents aspects sous lesquels apparaît P. ne suffisent pas pour établir une démarcation absolue, « spécifique », entre eux.

FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

I. ***Généralités.*** — Le premier principe à établir avant tout exposé concernant l'étude clinique du paludisme, *c'est la relation étroite et nécessaire de la clinique avec l'hématozoaire de Laveran.* On trouve, en effet, généralement, l'hématozoaire dans le sang, quand on a affaire au paludisme non traité. Des cas se présentent où le Plasmodium est peu abondant : on le trouve pour peu qu'on examine avec attention la plus grande surface possible de la préparation. Parfois enfin on ne parvient pas à le découvrir. Dans ce cas, si la présomption clinique est nettement en faveur du paludisme (qui est alors généralement bénin), il suffit qu'on attende, sans donner de quinine, que des rechutes se produisent; l'hématozoaire, devenu plus abondant, apparaîtra sur la lame.

Dans ce principe général, nous n'envisageons que le Plasmodium sans *distinction d'espèce* : vivax, quartanum, præcox. Avec un peu d'étude, le diagnostic de l'espèce de Plasmodium en cause devient facile. Cela n'est pas sans importance, comme nous le verrons, pour le pronostic et la thérapeutique de l'infection palustre. Le clinicien devra donc s'y employer.

Enfin, pour chacune des espèces de Plasmodium, il faut distinguer les formes asexuées des formes sexuées. La différenciation est des plus faciles pour P. præcox, à cause de la forme en croissant des gamètes. Elle n'est pas difficile pour les autres Plasmodium, en particulier pour P. tertianum. Le diagnostic différentiel en est important. L'étude de la pyrexie palustre, que nous allons exposer, le fera bien comprendre.

1° **Données cliniques générales.** — La caractéristique clinique qui domine dans l'infection de l'organisme par l'hématozoaire de Laveran, c'est avant tout l'*accès intermittent fébrile.* La période fébrile, ou accès proprement dit, est caractérisée par l'élévation plus ou moins brusque et plus ou moins élevée de la température du corps, en même temps qu'apparaissent et se succèdent les symptômes de *frisson*, de *chaleur* et de *sueurs*. Quand l'accès est net, les phénomènes se passent de la manière suivante.

Après quelques prodromes, consistant dans les heures qui précèdent en sensation de lassitude, de courbature, de céphalée, et aussi dans une hypotension artérielle, surtout dans la maxima (Abrami et Senevet), mais souvent aussi sans prodrome appréciable (par exemple quand l'accès succède à une fatigue ou à un refroidissement), le paludéen est pris d'un frisson. Ce frisson est d'intensité variable. Il est parfois si léger que les malades ne l'accusent pas; mais il est plus souvent très intense et alors très pénible et très impressionnant. « Le malade éprouve une sensation intense de froid; pour se réchauffer, il se ramasse sur lui-même, il s'enfonce sous ses draps et surcharge son lit de couvertures et de vêtements; les dents claquent, le corps tout entier est secoué par le frisson, les secousses communiquées au lit sont si fortes que le bruit qui en résulte s'entend d'un bout à l'autre d'une grande salle d'hôpital. La face et les extrémités sont pâles ou cyanosées; la peau présente, à un degré plus ou moins prononcé, le phénomène

connu sous le nom de *chair de poule*[1] ». A cette période, la céphalée est vive. Il existe très souvent des vomissements alimentaires ou bilieux, enfin un point de côté splénique; le pouls est rapide et filiforme. Au bout d'une heure ou deux, souvent moins, ce frisson fait suite à une sensation de chaleur qui oblige le malade à se découvrir; la céphalée est toujours vive, mais les vomissements sont moins fréquents. Le facies se colore. Le pouls est plus fort, le malaise moins grand. Enfin, après quelques heures, la crise de l'accès s'établit. « La chaleur devient moins âcre, on dirait que la peau se dilate et s'épanouit. » [Maillot [2]] La transpiration commence, apportant avec elle une sédation aux phénomènes précédents et une sensa-

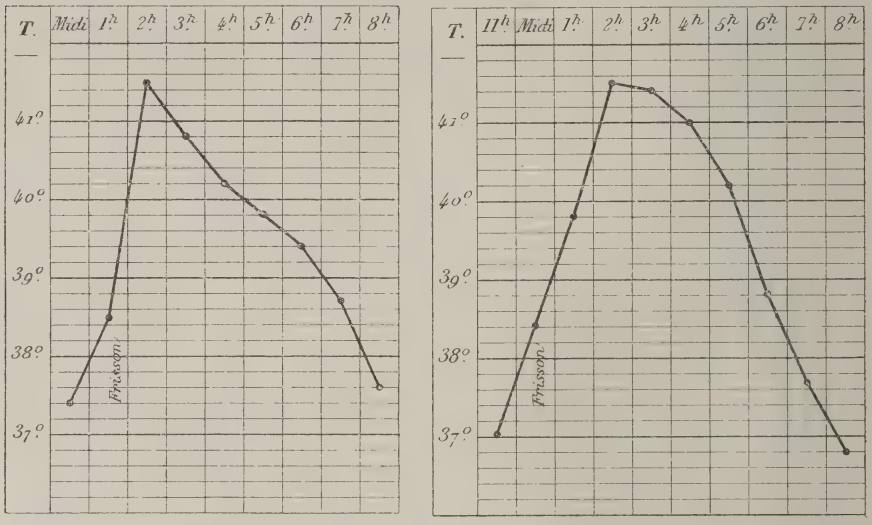


Fig. 8 et 9. — *Marche habituelle de la température horaire dans l'accès fébrile palustre.* (D'après A. Laveran.)

tion de mieux-être. Elle est très souvent très abondante et profuse; d'autres fois, elle se borne à un peu de moiteur de la face et des extrémités.

La courbe thermométrique qui accompagne ces symptômes est bien connue depuis l'origine même de la thermométrie médicale. Gavarret, dès 1859, en a donné une première description. La température centrale, fournie par la thermométrie rectale, ou même buccale, accuse une ascension rapide dès l'apparition du frisson initial, parfois même avant lui. En 1 ou 2 heures, l'acmé de la fièvre est atteint; il se chiffre alors par un degré variable, mais qui est communément de 40-41°; le chiffre maximum de température rectale que nous ayons observé a été de 41°,5 dans un accès de tierce; on doit tenir pour très exceptionnelles les températures supérieures à 42° fournies par quelques auteurs. Une fois l'acmé atteint, la température décroît progressi-

1. Laveran. *Traité du paludisme*, 1907.
2. Maillot. *Traité des fièvres intermittentes*, 1856, p. 3.

vement; la durée de la chute fébrile est toujours plus longue que celle de l'ascension thermique; elle peut varier de 4 à 12 heures. L'accès terminé, la période d'apyrexie survient. La différence de température entre l'acmé fébrile et l'apyrexie peut atteindre 3°, 4° et même plus. Cette phase apyrétique varie dans la durée selon les formes cliniques du paludisme, et nous en reparlerons. Pendant toute sa durée, la température centrale est normale ou assez souvent un peu inférieure à la normale. Le malade n'éprouve guère que de la faiblesse.

En dehors de l'accès fébrile proprement dit, le paludisme détermine encore sur l'organisme un certain nombre de phénomènes cliniques qui sont la conséquence plus ou moins immédiate de l'accès.

C'est, en premier lieu, l'*anémie*, due à la destruction d'un nombre plus ou moins considérable d'hématies. Cliniquement, elle se traduit par la pâleur de la peau et des muqueuses et parfois par la présence de souffles anorganiques dans la région du cœur et des vaisseaux du cou.

L'*hypertrophie de la rate* est un phénomène également constant. Elle varie selon la variété du paludisme en cours, selon son ancienneté, selon le nombre et la gravité des accès aigus. Comme l'anémie, elle est le résultat naturel de la destruction globulaire, dont le stade ultérieur se passe dans le parenchyme splénique. Le malade en a conscience par la sensation douloureuse de l'hypocondre gauche, le *point splénique*, qui accompagne la plupart des accès intermittents et qui est dû à la turgescence et à la distension de la rate. Le point splénique est plus manifeste après un certain nombre de rechutes qu'au début de l'infection palustre : ce qui s'explique par ce que la rate est déjà plus ou moins sclé-reuse, sa capsule plus ou moins épaissie et plus ou moins adhérente à la paroi abdominale et que sa distension, gênée par cette sclérose et ces adhérences, détermine une douleur plus vive. Il est fréquent, après plusieurs accès, de sentir le bord inférieur de la rate, affleurer ou dépasser le rebord des fausses côtes gauches; ce bord est épaissi, dur et douloureux à la pression. La régression de l'organe se fait rapidement avec la disparition de la fièvre et la quinisation.

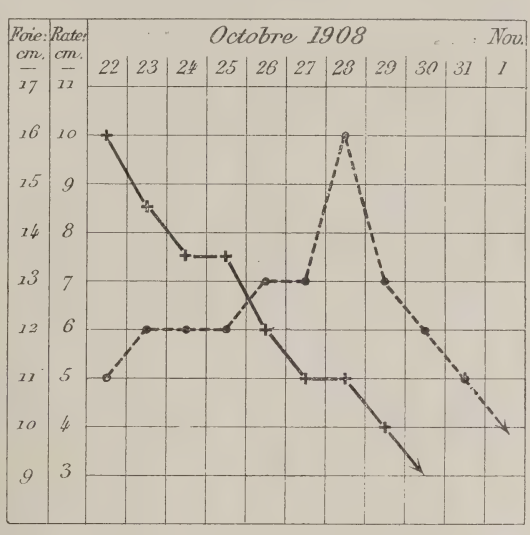


Fig. 10. — *Evolution du syndrome splénohépatique du paludisme aigu* (d'après Chauffard). — Le trait plein indique la régression progressive du volume de la rate; le trait pointillé indique l'évolution de la dimension du foie.

La glande hépatique est intimement liée au processus splénique. Chauf-

fard (1) a décrit, il y a quelques années, ce « syndrome spléno-hépatique » du paludisme aigu. C'est d'abord la splénomégalie qui se manifeste. Puis la quinine intervenant, la rate reprend sa dimension normale. A ce moment, « le foie, *parenchyme afférent de la rate*, devra recevoir, emmagasiner, élaborer la majeure partie des déchets d'origine splénique ». Son activité se traduit par de la congestion avec augmentation de volume, de la pleiochromie et de la polycholie intestinale, car le sérum est légèrement cholémique, les fèces contiennent de la stercobiline, les urines de l'urobiline et son chromogène. « Les volumes de la rate et du foie varient en sens inverse, le foie subissant une hypertrophie temporaire au moment où décroît la splénomégalie. » Puis le foie récupère son volume primitif.

Les fonctions digestives ne sont troublées que pendant la période aiguë des accès. L'anorexie est alors complète. Nous avons signalé les vomissements alimentaires et bilieux, parfois très fréquents et très abondants. Il existe parfois de la diarrhée. Mais tout se borne à des troubles fonctionnels, qui disparaissent avec l'accès et ne laissent après eux aucune lésion du tube digestif.

Il en est de même du côté du rein. La sécrétion urinaire est troublée pendant l'accès fébrile. Ce trouble se produit surtout par de l'oligurie, par l'augmentation dans l'élimination de l'urée et des sels, à l'exception des phosphates, par de l'hyperchlorurie, parfois par de l'albuminurie, presque toujours par de l'urobilinurie. A la suite des accès, pendant l'apyrexie, il existe une crise urinaire qui se manifeste par la persistance de l'hyperchlorurie, parfois par une légère glycosurie, par de l'azoturie, l'hypertoxicité des urines (Roque et Lemoine), enfin par de la polyurie (Mossé). Celle-ci commence 3 à 8 jours après la cessation des accès et atteint son maximum 8 à 9 jours après elle; elle peut atteindre parfois plusieurs litres d'urine par 24 heures (Mossé).

Il reste enfin à signaler, parmi les principales manifestations cliniques du paludisme aigu, l'*urticaire*, l'*épistaxis*; enfin quelquefois, du côté du système nerveux, de l'agitation ou du subdélire; après l'accès, on observe parfois de l'herpès labial. La plupart des autres manifestations cliniques peuvent être considérées comme des complications du paludisme. Nous les étudierons à propos de celles-ci.

L'accès paludéen, tel qu'on vient de l'exposer, ne représente pas la forme exclusive et absolue sous laquelle se manifeste l'infection malarique. Nous aurons l'occasion d'y revenir, en particulier, à propos du paludisme dit tropical. *Mais il convient de faire ressortir, dès maintenant, que l'inoculation initiale du Plasmodium ne revêt pas nécessairement le type d'accès intermittent.* L'infection se traduit alors plus souvent sous l'aspect d'une fièvre subcontinue ou rémittente, d'une courbature fébrile, d'un embarras gastrique fébrile, tous accompagnés des signes fondamentaux décrits : début brusque, anémie, splénomégalie, phénomènes gastriques et biliaires, troubles nerveux, etc.

Les auteurs, qui viennent d'observer le paludisme à l'armée d'Orient

1. Chauffard. Le syndrome spléno-hépatique du paludisme aigu. *Semaine médicale*, 1908, p. 25.

(1915-1917) (1), ont, à juste raison, attiré l'attention du monde scientifique sur cette première période du paludisme, qu'ils ont dénommée « paludisme primaire » ou de « première invasion », par opposition au « paludisme secondaire » ou de « rechute », qui survient plus tard quand la fièvre est « disciplinée » et que l'accès intermittent devient la modalité prédominante.

La description qui précède, donnée comme formule clinique générale de l'accès palustre, présente quelques variations selon l'*âge*, le *sexe*, le *climat*.

Chez l'enfant en bas âge, l'accès fébrile peut être rapide et latent au point que, pour un esprit non prévenu, il peut passer inaperçu. En voici, d'après J. Simon (2), un tableau en raccourci : « Le stade de froid est subit, mais ne dure que quelques secondes; les doigts sont glacés, donnent la sensation du froid marmoréen, et la physionomie devient pâle et comme rétractée. A ce stade rapide succède la chaleur qui dure 2 à 3 heures, puis fait place à un stade de sueur peu important, caractérisé par la moiteur des extrémités et une sueur légère localisée à la tête et au cou. » L'hypertrophie de la rate est toujours considérable, l'anémie marquée, la cachexie rapide.

Plus l'enfant avance en âge, plus l'accès fébrile devient caractérisé; à partir de 6 à 7 ans sa symptomatologie est identique à celle de l'adulte.

Il n'y a d'intéressant, en ce qui concerne les *sexes*, que la question de la grossesse chez la femme atteinte de malaria. Quand les premiers accès palustres se manifestent au cours d'une grossesse plus ou moins avancée, l'avortement ou l'accouchement prématuré sont fréquents. Le fait peut se produire dès le premier accès et en plein paroxysme fébrile; il ne laisse pas que d'être assez impressionnant à cause de la faiblesse et de la rapidité du pouls, de la sensation d'angoisse où se trouve la parturiente.

Le fœtus, quand il est viable, meurt généralement aussitôt après la naissance; mais c'est la seule complication qui soit à noter, car les conséquences de l'accouchement lui-même, comme de l'avortement, ne sont pas différentes de ce qu'on observe habituellement. L'accouchement prématuré, et surtout l'avortement, sont également communs dans le paludisme chronique avec cachexie. Quand la grossesse est menée à terme, l'enfant naît le plus souvent chétif et sa viabilité est, du fait même, fortement compromise.

La mère atteinte de paludisme le transmet-elle à l'enfant? Le paludisme peut-il être congénital? Les réponses à ces questions ne manquent pas, mais la plupart d'entre elles ont été faites avant la découverte de l'hématozoaire et ne sauraient entraîner la conviction. Depuis cette découverte, les opinions sont partagées. Les uns nient la possibilité de cette transmission transplacentaire (Bignami 1890, Caccini 1896, S. Sereni 1903). D'autres l'acceptent comme démontrée (Bein 1892, Bouzian 1892, J. Simon 1895). Brumpt (3), en France, est également partisan de cette transmission. Il a

1. Armand Delille, G. Paisseau, Abrami et H. Lemaire. Le Paludisme macédonien. Masson et Cie, *Coll. Horizon*, 1917. — P. Abrami. Le Paludisme primaire et son traitement. *Pr. méd.* 22 mars 1917. — Armand Delille. Paludisme primaire. *Journal méd. français*, n° 1, Décembre 1917. — Niclot, J. Baur, Monier-Vinard, Béguet. Le Paludisme en Macédoine, 1915-1916-1917, 1 vol. 135 pages, 1918.

2. J. Simon. *Journal des praticiens*, 1895, p. 537 et 555.

3. Brumpt. *Précis de parasitologie*, Paris, 1913, p. 72.

signalé, avec L. Tissier (1913), un cas où la mère a transmis à son enfant le P. vivax. Dumollard et Viallet ont observé un cas de transmission de P. præcox. Enfin Lemaire, Dumollard et Laffont un cas de transmission de P. malariæ. En principe, il semble que cette transmission soit assez rare. Le plasmodium de la malaria ne saurait être comparé aux bactéries ni aux spirilles qui circulent librement dans le plasma sanguin, alors qu'il habite le cytoplasma de l'hématie. Son passage à travers le placenta ne pourrait avoir lieu qu'à l'état de mérozoïte. Ou bien, comme le fait remarquer Brumpt, la contamination ne peut-elle se faire « lors de la délivrance, quand le placenta se détache et, par l'effet de sa dilacération, peut mettre en contact le sang des sinus et des vaisseaux villeux » ?

Quant aux *influences climatiques*, la chaleur atmosphérique élevée, telle qu'on l'observe au cours des étés des zones prétropicales, mérite une mention comme cause modifiante des accès palustres. Elle a pour principale action de diminuer la résistance organique et de favoriser la transformation des accès intermittents en accès subintrants ou pseudo-continus. Quand elle se manifeste brusquement, produisant le coup de chaleur, elle favorise l'accès pernicieux. Enfin le froid possède également une action favorisante, en particulier sur la production des rechutes.

2° **Relation générale avec le Plasmodium.** — L'évolution du Plasmodium, dans ses rapports avec la Clinique, est bien établie aujourd'hui : *la pyrexie palustre est fonction de l'éclosion des mérozoïtes et, par suite de leur pénétration dans les hématies neuves, de la formation des schizontes jeunes.*

L'examen du sang, au moment du frisson, montre, en effet, la fin d'un cycle schizogonique et le début d'un cycle nouveau. L'observation en est particulièrement facile quand le cycle entier se passe dans le sang périphérique : c'est le cas pour P. tertianum. On trouve alors des formes en rosaces exprimant la fin du cycle précédent et des schizontes jeunes exprimant le début du cycle nouveau ; on peut même, sur certaines lames, constater la déhiscence du sporocyte et la mise en liberté des mérozoïtes. Cette perturbation apportée dans l'organisme par le renouvellement du cycle est le point de départ de l'accès fébrile. Le frisson est la conséquence de la dissémination des mérozoïtes dans le plasma sanguin. Sa pathogénie est donc identique à celle des accès pyohémiques, uro-septiques, bilio-septiques, etc. ; son intensité et sa brusquerie sont commandées par l'éclosion plus ou moins massive des mérozoïtes.

P. Abrami et G. Senevet ont (1) assimilé l'accès palustre à une « crise hémoclasique », dans lequel les albumines hétérogènes sont justement représentées par les mérozoïtes nouvellement éclos, « corps certainement colloïdaux ». Ainsi s'expliqueraient, en dehors de l'hypotension artérielle et des modifications sanguines sur lesquelles nous reviendrons, les vomissements, la diarrhée, la céphalée, l'urticaire, l'algidité, enfin.

La défervescence commence quand les nouveaux schizontes sont tous constitués. La période d'apyrexie dure autant que le nouveau cycle schizogo-

1. P. Abrami et G. Senevet. Pathogénie de l'accès palustre. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 juin 1919, n° 19, p. 530 et 557.)

nique. On comprend *a priori*, que si celui-ci est « coupé » par la quinine, l'apyrexie pourra être obtenue.

Le cycle fébrile du paludisme est donc fonction de l'évolution des schizontes, c'est-à-dire de la schizogonie. C'est cette évolution qui lui imprime sa forme et sa modalité clinique. Si la schizogonie est régulière — et tel est le cas pour P. tertianum et P. quartanum — le cycle fébrile sera lui-même régulier : un accès toutes les 48 heures avec P. tertianum (accès tierce); un accès toutes les 72 heures avec P. quartanum (accès quarte). Si, au contraire, la schizogonie est irrégulière et si les mérozoïtes, au lieu d'éclore à peu près tous ensemble, éclosent successivement, sans interruption, ou par bouffées irrégulières, le cycle fébrile deviendra lui-même irrégulier : rémittent, continu, irrégulier ou subintrant. Nous verrons que ces faits appartiennent, pour ainsi dire, en propre à P. immaculatum.

Quel est le rôle des *gamètes*? Quel que soit leur sexe et à quelque espèce de plasmodium qu'ils appartiennent, les gamètes ne jouent aucun rôle dans les phénomènes pyrétiques proprement dits. Il est facile de s'en rendre compte en examinant le sang de cachectiques palustres en apyrexie : le sang abonde en gamètes en croissant de P. præcox. Il en est de même dans le paludisme à P. vivax et à P. malariæ, quand la quinine a déterminé l'apyrexie; on trouve encore dans le sang des malades, pendant plusieurs jours, et même pendant des semaines, des gamètes, des macrogamètes surtout, des P. correspondants. Ainsi s'exprime hématologiquement le Paludisme « latent » et « larvé ».

Le rôle des gamètes, nous l'avons déjà exprimé, est, comme celui de tous les éléments sexués, d'assurer la perpétuité de l'espèce. Hors de l'organisme, le parasite se reproduit par sporogonie. Dans l'organisme, les gamètes se réfugient dans les organes profonds, la rate en particulier; après une période plus ou moins longue de vie latente, les macrogamètes plus vivaces que les microgamétocytes, reviennent, par la schizogonie régressive, à l'état de schizonte. Dans cet état ils sont dès lors susceptibles de produire les *rechutes* d'accès fébrile.

Cette schizogonie régressive (ou schizontogonie) des gamètes est favorisée en particulier par la suppression de la quinine et aussi par un certain nombre de causes secondes parmi lesquelles on a signalé justement :

Le surmenage et le coup de chaleur des troupes faisant campagne dans les pays chauds;

Les blessures de guerre et les interventions chirurgicales, avec la chloroformisation, dont des observations probantes ont été faites à l'armée d'Orient (1915-1917);

La vaccination antitypho-paratyphoïde, qui dans la même armée a également attiré l'attention du service médical.

5° **Incubation du paludisme.** — Les observations bien précises donnent comme limite habituelle de l'incubation celle de 10 à 15 jours, plus exactement même de 12 à 14 jours. Elle est la même pour toutes les espèces de Plasmodium. Cette limite est du reste confirmée expérimentalement; les individus piqués volontairement par des moustiques infectés ont vu survenir le premier accès de 13 à 15 jours après l'inoculation. Dans les injections

sous-cutanées ou intraveineuses de sang paludéen, l'inoculation peut être plus courte que dans les conditions normales, c'est-à-dire après la piqûre du moustique.

Mais il convient de faire ressortir que l'inoculation initiale du Plasmodium n'est pas nécessairement suivie, deux semaines après, d'une manifestation fébrile. La période de latence ou d'incubation peut être plus longue. Le fait s'observe surtout chez les impaludés qui ont pris de la quinine préventive ; ils n'en sont pas moins parfois porteurs d'hématozoaires et surtout de gamètes.

Cette incubation anormale explique les faits, signalés par divers auteurs, de paludisme se manifestant pour la première fois après le départ d'une région palustre, où les malades avaient toujours joui d'une bonne santé. La suppression de la quinine, la fatigue du voyage, d'autres causes secondes, permettent la transformation en vie active des gamètes de Plasmodiums, et, par suite, l'objectivité d'un paludisme ignoré jusqu'alors.

4° **Pathogénie des accidents du paludisme.** — Vivant dans l'intérieur et aux dépens des hématies, le Plasmodium est au premier chef un facteur de déglobulisation et par conséquent d'anémie. La conséquence naturelle de la déglobulisation est la réalisation du syndrome spléno-hépatique que nous avons résumé. Que l'infection palustre soit bénigne, brève, sans récidive et rapidement jugulée par la quinisation, la réparation de l'organisme se fait aussitôt, l'anémie est combattue par les organes sanguiformateurs et la rate revient à son volume normal. Il n'en est plus de même, quand l'infection est grave ou prolongée et mal traitée. Par quel processus le paludisme produit-il dans l'organisme les lésions profondes, qui font soit le paludisme pernicieux, soit le paludisme cachectique?

On a invoqué tout d'abord une *action mécanique* d'encombrement des capillaires par les globules parasités et rendus de ce fait moins élastiques; cette action, jointe à une altération de l'endothélium, favoriserait entre autres les hémorrhagies punctiformes qu'on a pu constater dans les centres nerveux de paludéens. Marchiafava et Bignami ont défendu cette thèse. Dans le cas d'accès pernicieux, où les hématies des capillaires et surtout de ceux des organes profonds sont parasitées dans une proportion énorme, les conditions de circulation du sang ne sont plus celles de l'état normal et l'on doit admettre que la coagulation, la concentration moléculaire, la viscosité enfin, soient assez troublées pour déterminer des accidents, où l'infection seule n'intervient pas.

Le Plasmodium peut-il joindre à son action de présence et de développement dans le sang la *sécrétion d'une toxine*? Les arguments en faveur de cette toxine ne manquent pas. C'est d'abord la fièvre de l'accès et les symptômes qui l'accompagnent : céphalée, vomissements. On a signalé aussi l'atteinte des cellules nerveuses (Marchiafava et Tchernickow) que seule une toxine diffuse peut pénétrer. Mais si l'existence d'une toxémie d'origine parasitaire est possible, sa démonstration manque encore.

Quand on voit la tolérance que présentent certains paludéens dont le sang est infesté d'hématozoaires, l'absence fréquente d'albumine au cours du paludisme aigu, on ne peut s'empêcher de penser que si le parasite de

Laveran est un grand destructeur de globules sanguins, il ne provoque pas une notable intoxication de l'organisme par ses produits solubles. Celli a, du reste, étudié expérimentalement ce sujet. Ayant saigné un paludéen au cours d'un accès fébrile aigu, il a laissé le sang coaguler et a injecté à des enfants 50 c. c. de sérum sans résultat. Dans un autre essai, ayant défibriné et centrifugé le sang, il a pulvérisé les globules rouges du malade et en a fait un extrait aqueux dans la solution physiologique de NaCl. L'injection de cet extrait n'a pas davantage déterminé de fièvre.

On peut accepter enfin que les *produits de désintégration*, ceux du parasite lui-même et ceux des hématies parasitées et des leucocytes mélanifères, jouent un rôle dans la pathogénie du paludisme. Bien des faits peuvent être interprétés par elle : les accidents nerveux déjà nommés; les symptômes rénaux, fonctionnels d'abord, organiques ensuite et pouvant aboutir à la néphrite; enfin et surtout des troubles spléno-hépatiques du paludisme grave et prolongé; organes plus directement en cause dans cette désintégration cellulaire intense, la rate et le foie en arrivent à la sclérose et même, comme nous le verrons, à la réalisation du syndrome de Laënnec.

Ces données générales établies, nous pouvons maintenant entreprendre l'exposé analytique des diverses modalités cliniques, réalisées par la malaria et les divers Plasmodiums. On peut les diviser selon le plan suivant :

1° *Paludisme tierce*, dû au *P. vivax, ou tertianum.*
2° *Paludisme quarte* dû à *P. malariæ ou quartanum.*
3° *Paludisme dit tropical*, dû à *P. præcox ou immaculatum.*
4° *Paludisme pernicieux* (ou accès pernicieux).
5° *Paludisme chronique avec cachexie.*
6° *Complications du paludisme.*

Cet exposé demeure purement clinique. Dans tous les cas envisagés, cependant, nous le ferons suivre d'un résumé de la relation qui lie la clinique et l'hématozoaire.

II. ***Paludisme tierce, dû à P. vivax ou tertianum.*** — Ce type clinique du paludisme, facile à comprendre parce qu'il est généralement simple et pur, et aussi parce qu'il est des plus répandus, se subdivise en deux modalités :

1° Une forme simple et régulière, réalisant la fièvre tierce bénigne;
2° Une forme associée.

A) **Fièvre tierce bénigne simple.** — La fièvre tierce bénigne simple est caractérisée : cliniquement, par l'apparition d'un accès fébrile survenant régulièrement tous les *deux* jours, avec, dans l'intervalle, un jour d'apyrexie complète; hématologiquement, par la présence dans le sang du Plasmodium vivax ou tertianum.

1° **Caractères cliniques.** — L'accès tierce type ne diffère pas de celui que nous avons décrit comme accès intermittent palustre. C'est même bien

souvent l'accès tierce, si fréquemment observé, qui sert de modèle dans la description de l'accès intermittent.

La manifestation clinique la plus pure est l'accès tierce de rechute tel que le présentent, pendant l'hiver et le printemps, de nombreux impaludés de la saison estivo-automnale précédente. L'accès survient de préférence le matin, mais assez souvent dans la soirée, plus rarement dans la nuit ou à midi. Il est remarquable que les accès, même éloignés les uns des autres, sont habituellement chez le même malade, ou matutinaux ou vespéraux.

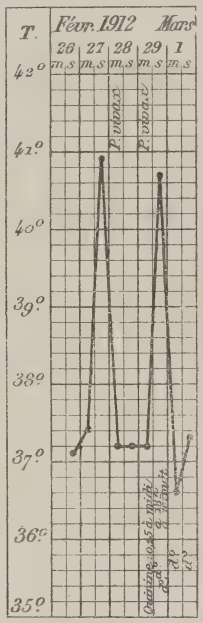


Fig. 11. — *Paludisme tierce type de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à sept mois (juillet 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25 immédiatement avant l'accès du 29 fév., ne l'a pas modifié mais a entraîné l'apyrexie définitive. (Rieux.)

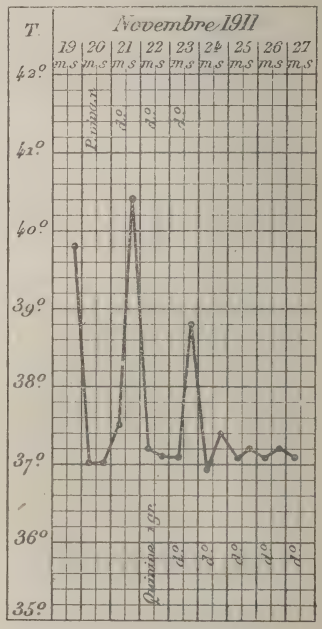


Fig. 12. — *Paludisme tierce type de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à cinq mois (juillet 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25, 24 heures avant un accès l'atténue, mais ne le supprime pas. (Rieux.)

Les différents stades de l'accès, frisson, chaleur, sueurs, sont généralement bien tranchés. C'est certainement dans la tierce qu'ils présentent leur maximum d'intensité. La durée de l'accès est de 4 à 6 heures en général. La température rectale monte rapidement et atteint en 2 ou 3 heures un fastigium *presque toujours* égal ou supérieur à 40°. Les cas sont très rares où, en dehors de toute quinisation, l'acmé n'atteint pas le chiffre de 39°. La chute thermique se fait assez rapidement, mais moins vite que l'élévation.

L'accès tierce terminé, l'apyrexie survient et dure toute la journée qui suit celle de l'accès; le malade est parfois en hypothermie légère. Le surlendemain, à une heure à peu près identique à celle du début du premier accès, un second accès commence. Son intensité, jugée par les signes cli-

niques et la température, est généralement égale à celle du précédent accès. Toutefois si celui-ci n'a été que peu intense et si la température n'a guère dépassé 39°, l'accès qui le suit est plus intense et la fièvre dépasse 40°.

Les accès se succèdent ainsi régulièrement toutes les 48 heures. Ils peuvent s'arrêter spontanément. Le clinicien coupe le plus souvent le cycle par la quinisation. Il est peu fréquent que la régularité du cycle de deux jours ne soit pas absolue. Ce fait s'observe néanmoins. C'est, par exemple, quand l'accès, au lieu de revenir toutes les 48 heures, revient toutes les

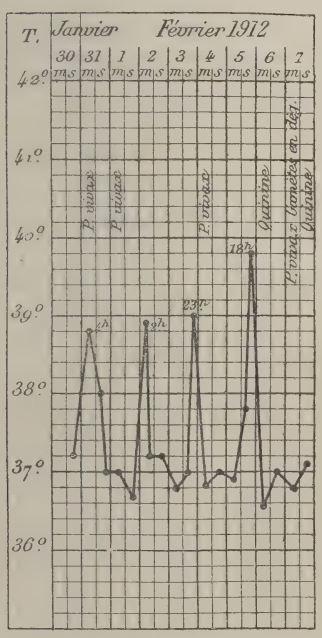
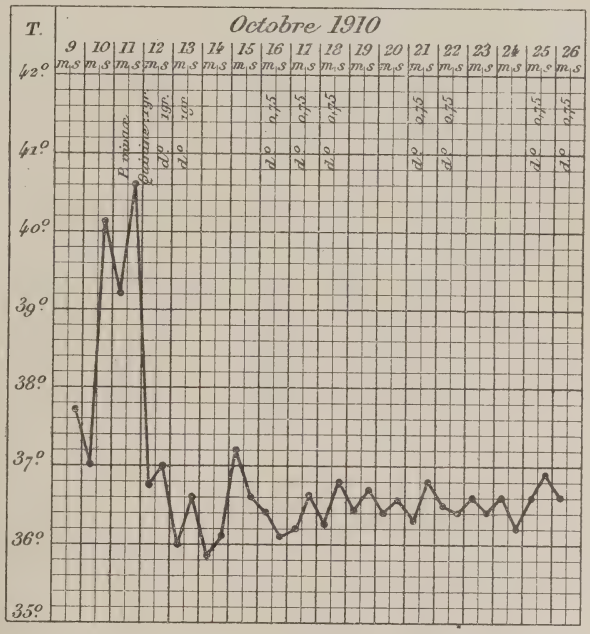


Fig. 13. — *Paludisme tierce, à P. vivax, de rechute.* — Infection première datant de cinq mois (septembre 1911) au Maroc. Cycle de 46 heures environ. Quinine. (Rieux.)


T.
Octobre 1910
9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
42°
41°
40°
39°
38°
37°
36°
35°
P. vivax
Quinine 0,25
0,25
0,25

quelques cas. De leur analyse clinique, Rieux et Hornus ont déduit que la régularité initiale de la courbe thermique n'est pas aussi grande que dans la tierce de rechute. Parfois la manifestation fébrile initiale se réduit à un seul accès qui n'a pas de surlendemain, même sans quinisation. Ou bien, à la suite de cet accès primordial et après plusieurs jours d'apyrexie, le cycle fébrile tierce apparaît avec la régularité classique. D'autres fois la courbe thermique affecte le type continu, mais bref, coupé d'intermittences et surmonté de clochers irréguliers. Force est donc de conclure que le cycle thermique régulier de 48 heures ne s'établit pas nécessairement à l'origine de l'infection par P. vivax.

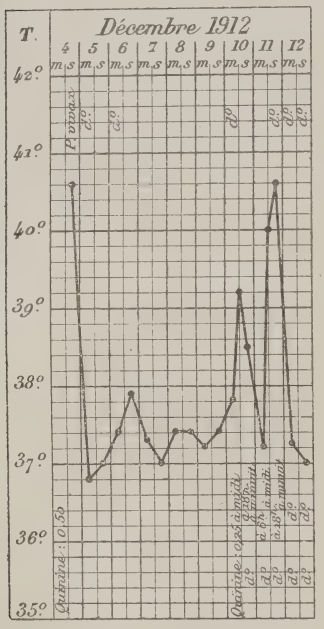


Fig. 15. — *Paludisme double-tierce de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à six mois (avril 1912) à Madagascar. Quinine 0,50 au moment de l'accès du 4 déc. Apyrexie de cinq jours. Accès double-tierce. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25, à partir du 10 à midi, n'a modifié ni l'accès du 10 ni celui du 11, mais a entraîné l'apyrexie à partir du 12 déc. (Rieux.)

Enfin il y a lieu de signaler, dans le paludisme tierce d'invasion ou de rechute, un fait qu'on constate assez rarement, parce que les malades sont le plus souvent observés en plein cycle tierce confirmé et aussi parce qu'ils absorbent souvent de la quinine à la première manifestation fébrile : c'est celui des apyrexies qui se montrent spontanément après un accès, lequel par cela même apparaît isolé. Cette apyrexie spontanée dure un nombre très variable de jours, souvent 14 à 18 jours. Le jour où la fièvre reparaît le cycle tierce s'établit.

La fièvre tierce bénigne se manifeste, chez le malade non traité, pendant une période assez longue. Une fois l'infection produite, en été par exemple, les rechutes apparaissent d'abord assez espacées pendant l'automne suivant. Elles se rapprochent à la fin de l'hiver et au début du printemps. L'époque de prédilection des rechutes s'étend de l'*automne* à *février-mars*. Chez certains malades ils disparaissent à ce moment; chez d'autres ils reviennent dans les mois suivants : avril, mai, juin. Mais, parfois, l'infection se prolonge sous la forme d'accès dans le cours de l'été et de l'automne suivants. Le paludisme tierce peut alors être latent et ne se manifester par aucun accès franc, alors que P. vivax existe dans le sang. Les rechutes sont provoquées par les causes les plus diverses : fatigue, émotion, refroidissement, etc. Parfois, enfin, elles paraissent spontanées.

2° **Relation de P. vivax avec le cycle tierce vrai.** — Le P. vivax ou tertianum est l'agent de la tierce bénigne. C'est sa propre évolution qui produit le cycle fébrile du paludisme tierce de rechute et sa régularité quasi mathématique. La forme jeune du schizonte existe dans les hématies

au moment de l'acmé et de la chute de l'accès de fièvre. Pendant les 24 heures d'apyrexie qui suivent, on trouve, dans le sang, le schizonte sous forme de plasmodes de plus en plus développés au sein du globule hypertrophié et pâli. Enfin, 24 heures plus tard, avant que l'accès fébrile recom-

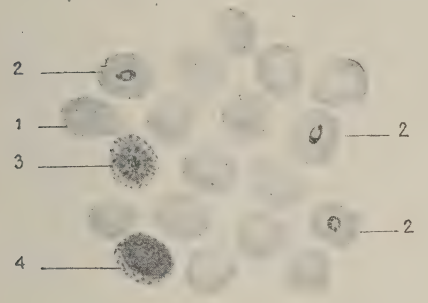


Fig. 16. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, au début d'un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte jeune; 3, hématie contenant une rosace ou sporocyte mûr à 16 mérozoïtes; 4, macrogamète.

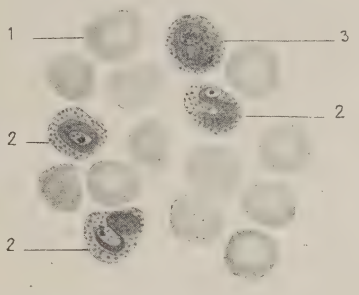


Fig. 17. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, 24 *à* 28 *heures* après un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte de 24 heures environ; 3, macrogamète.

mence, ce sont les sporocytes, formes prêtes à la division et à la mise en liberté des mérozoïtes, qu'on observe dans le sang. Cette évolution est représentée dans le schéma ci-contre, qui montre : 1° que la période fébrile

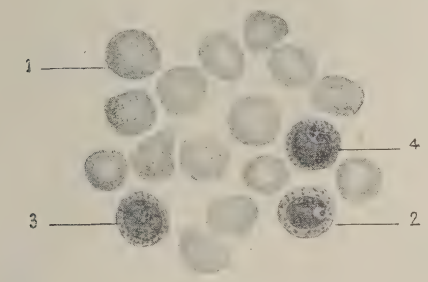


Fig. 18. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, 40 *heures* environ après l'accès fébrile précédent, 8 heures environ avant l'accès fébrile à venir. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte de 40 heures environ; 3, hématie contenant un schizonte de 45 heures environ, dont la division nucléaire commence; 4, macrogamète.

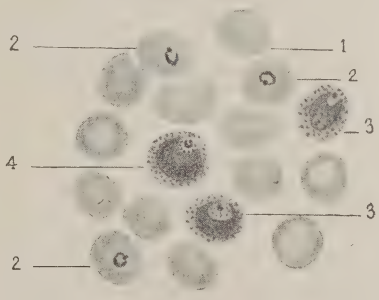


Fig. 19. — *Sang dans le paludisme double-tierce, à P. vivax*, au moment d'un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte jeune, dont l'éclosion a provoqué l'accès; 3, hématie contenant un schizonte de 24 heures provocateur de l'accès de la veille; 4, macrogamète.

coïncide avec la mise en liberté des mérozoïtes, leur pénétration dans le globule rouge et le début du développement des schizontes; 2° qu'à la période d'apyrexie correspond le développement du schizonte jusqu'au sporocyte.

Toutefois, dans le paludisme tierce secondaire, mais surtout dans celui de première invasion, les faits n'ont pas toujours une évolution aussi rigou-

reuse. La cause en est à l'évolution non nécessairement synchrone des divers schizontes d'une même génération de P. vivax. Pour peu, par exemple, que l'évolution de certains plasmodes soit retardée de 4 à 8 heures on trouvera à la fois dans le sang, à l'acmé fébrile, des jeunes schizontes et des sporocytes en retard, quoique peu nombreux. Il en sera de même, si, au lieu de sporocytes retardés, on a affaire à des schizontes précoces.

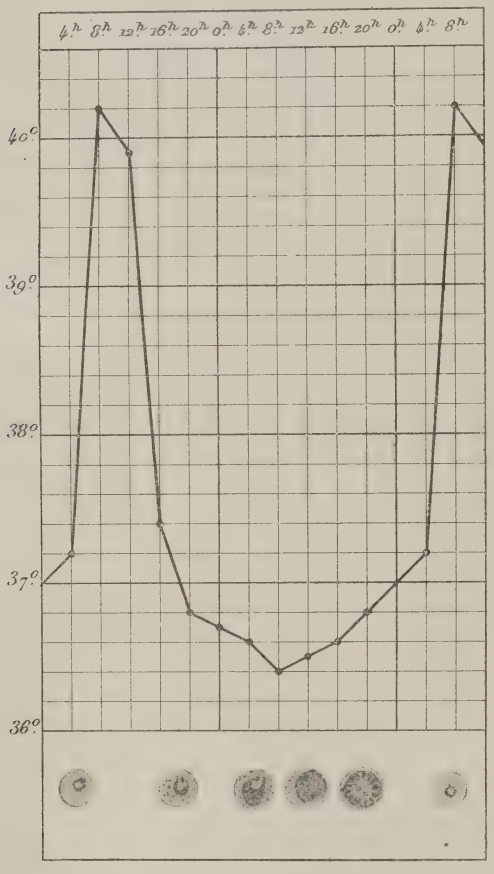


Fig. 20. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès tierce à P. vivax.

Dans cette appréciation, il y a lieu d'être mis en garde contre la cause d'erreur provenant des gamètes. On les trouve pour ainsi dire constamment, surtout dans la tierce de rechute, à côté des schizontes jeunes, demi-mûrs et mûrs. Il faut donc avoir soin de les différencier des schizontes.

B) **Fièvre tierce associée ou double tierce.** — Le paludisme tierce, au lieu d'être produit par l'évolution cyclique d'une seule génération de plasmodium vivax, peut encore être produit par l'association de deux générations de ce P. Il s'agit alors de « double tierce ».

P. vivax peut encore être associé à P. præcox; mais nous reportons l'étude de cette association à l'exposé du paludisme tropical.

1° **Caractères cliniques.** — La caractéristique clinique de cette forme de paludisme tierce est l'apparition d'*un accès par jour*, au lieu d'un accès tous les deux jours. Cet *accès quotidien* ne diffère pas cliniquement de l'accès tierce proprement dit et présente, comme tout accès intermittent, ses trois stades plus ou moins nets de frisson, de chaleur et de sueurs. Il peut s'observer le matin, le soir, au milieu de la journée; d'après nos observations l'accès est, plus souvent que dans la tierce vraie, vespéral (midi ou soirée). En tout cas, il est généralement régulier, en ce sens que tous les accès ont lieu soit le matin, soit le soir, que leur durée est égale, ainsi que leur intensité, mesurée par l'acmé de la fièvre; des cas s'observent cependant où un accès plus intense succède à un accès moins fort.

Comme pour l'accès tierce type, on observe dans les accès double-tierce la période d'apyrexie spontanée dont nous avons déjà parlé. Enfin tout ce que nous avons dit du paludisme tierce d'invasion, de l'époque des rechutes et en particulier de leur prédilection pour l'automne et l'hiver, s'applique, en tout point, au paludisme double-tierce. La parenté de ces deux modalités du paludisme tierce-bénin, s'établit en outre par leur transformation réciproque : le paludisme tierce peut se transformer en double-tierce et inversement. C'est la première transformation qui s'observe le plus souvent ; le

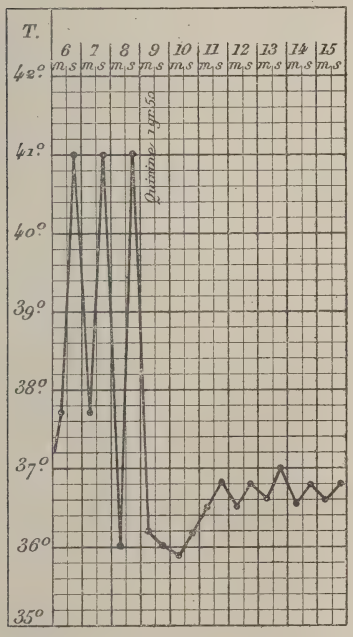


Fig. 21. — Paludisme double-tierce de rechute. (H. Vincent, 1895.)

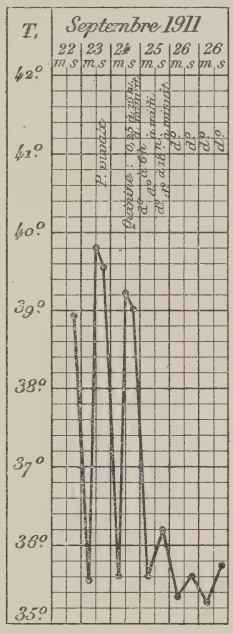


Fig. 22. — *Paludisme double-tierce de rechute à P. vivax.* — Infection première un mois et demi auparavant (août 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25 le 24 septembre à partir de 16 heures a entraîné l'apyrexie définitive. (Rieux.)

cycle double-tierce peut survenir immédiatement après un cycle tierce ; ou bien le cycle double-tierce peut faire son apparition au cours d'une rechute plus ou moins lointaine, alors que les manifestations précédentes étaient du type tierce pur.

2° **Relation de P. vivax avec le cycle double-tierce.** — Le paludisme double-tierce n'est pas autre chose qu'une fièvre tierce dans laquelle existent deux cycles parasitaires séparés et dont les P. vivax évoluent chacun pour leur propre compte, à un jour d'intervalle. A côté de schizontes d'un âge déterminé existent donc des schizontes de 24 heures plus âgés. En les reconnaissant et après différenciation des gamètes de P. vivax, il est facile de les situer dans la courbe thermique du malade. Le schéma ci-contre et les figures qui l'accompagnent le font aisément comprendre.

III. ***Paludisme quarte, dû à Plasmodium malariæ ou quartanum.***

— Ce que nous avons exposé du paludisme tierce va faciliter l'étude du paludisme quarte auquel nous reconnaîtrons aussi deux modalités :

1° une forme simple et régulière, paludisme quarte bénin;

2° une forme associée.

A) **Fièvre quarte bénigne simple.** — La fièvre quarte bénigne simple

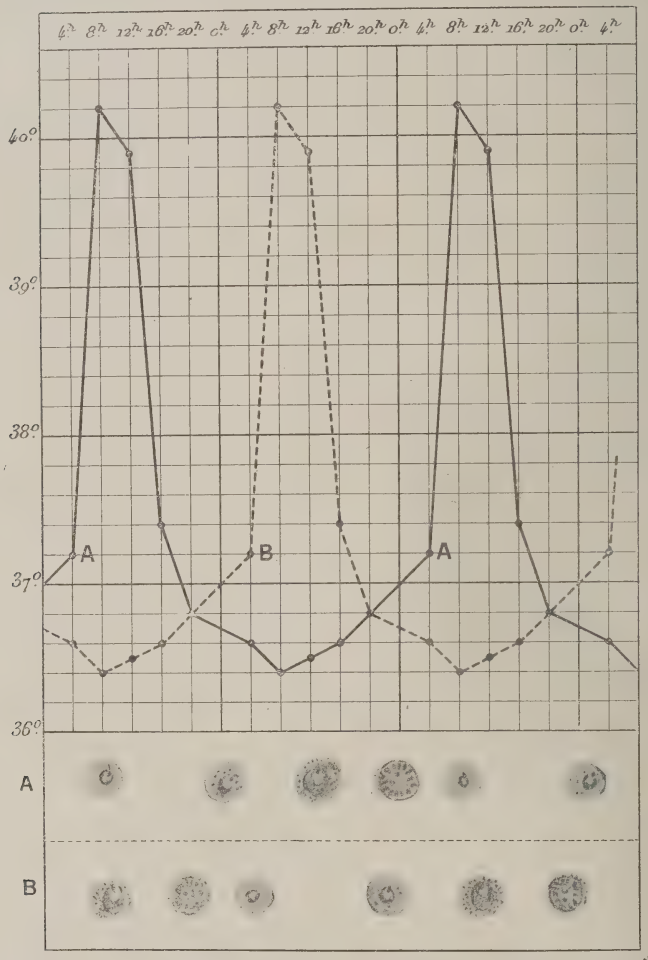


Fig. 23. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans le paludisme double-tierce à P. vivax.

est caractérisée : cliniquement, par l'apparition d'un accès fébrile survenant régulièrement tous les *trois* jours, avec, dans l'intervalle, deux jours d'apyrexie complète; hématologiquement, par la présence, dans le sang, du Plasmodium malariæ ou quartanum.

1° **Caractères cliniques.** — Nous avons fait ressortir, dans la répartition géographique du paludisme, la rareté de la fièvre quarte. Par rapport aux autres formes du paludisme (tierce et tropicale totalisées) la quarte varie entre 0,1 et 1 pour 100; dans certaines régions elle paraît plus rare encore

(Maroc occidental par exemple); dans d'autres, au contraire, elle apparaît prédominante : ainsi la grande Kabylie, en Algérie, à Sainte-Marie-de-Bathurst.

Malgré sa rareté, la quarte est cependant une des formes les mieux connues des variétés cliniques du paludisme. Cela tient avant tout à la régularité de son cycle et aussi à la persistance de ses rechutes. L'accès quarte présente les grands caractères que nous avons décrits à l'accès palustre intermittent en général : stades de frissons, de chaleur et de sueurs. Mais il est remarquable qu'il présente une variabilité plus grande que l'accès tierce; c'est ainsi que le stade initial des frissons est rarement très intense et plus souvent bref, léger, souvent même absent. Il est alors remplacé par une sensation de froid assez vif; en outre après un certain nombre d'accès, la fièvre quarte atténue encore plus ses effets, « devient de plus en plus insidieuse et ne se laisse déceler que par des symptômes objectifs et subjectifs à peine sensibles ». [A Billet (1).] La durée de l'accès quarte est moyenne et généralement de 6 à 8 heures. L'ascension thermique se fait lentement en 3 à 5 heures, la chute fébrile est au contraire rapide, en 2 à 3 heures (A. Billet). Quant à la fièvre elle-même, elle varie également dans son intensité. Les premiers accès se manifestent par des T assez élevées, autour de 40°; puis ces chiffres s'abaissent et il est fréquent que la température ne dépasse pas 38°,5. Ajoutons enfin que contrairement à l'accès tierce, l'accès quarte est plus souvent vespéral que matutinal. Pendant la période d'apyrexie la température demeure normale ou un peu inférieure à la normale, le malade n'éprouve que de la faiblesse et de l'anémie. Cette apyrexie peut être spontanée; dans ce cas elle survient après un certain nombre d'accès. Mais que cette apyrexie soit spontanée ou provoquée par la quinine, la récidive est fréquente. Celle-ci se produit au bout d'un temps variable, de cinq jours à plusieurs semaines. La régularité cyclique de la quarte se manifeste surtout au cours des rechutes plus ou moins

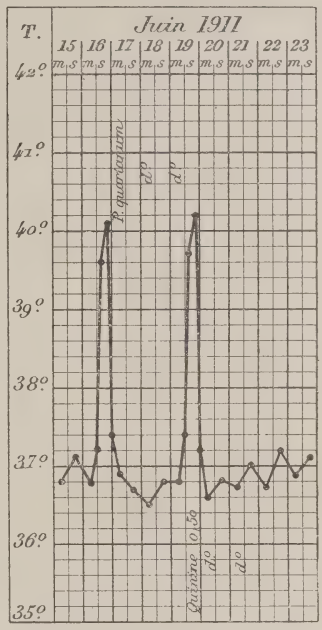


Fig. 24. — *Paludisme quarte de rechute, à P. malariæ ou quartanum.* — Infection première en Corse, fin septembre 1910. Quinine 0,50 au deuxième accès. Apyrexie. (Rieux.)

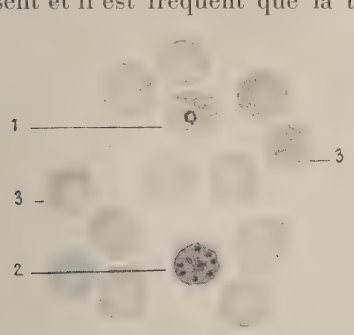


Fig. 25. — *Sang dans le paludisme quarte simple, à P. malariæ*, au moment de l'accès. — 1, schizonte jeune dans une hématie; 2, rosace à 8 mérozoïtes; 3, hématie normale.

1. A. Billet. Contribution à l'étude de la fièvre quarte. *Bull. méd. de l'Algérie*, 1901, nos 7 et 8, p. 261 et 301.

éloignées de l'infection initiale et elle aussi peut être tenue pour un dogme.

Qu'est à la période d'invasion le *Paludisme quarte primaire*? Il est difficile d'y répondre avec certitude; mais il semble bien que la quarte, comme la tierce, ne possède pas à l'origine le type caractérisé qu'elle revêt au cours des rechutes et qu'elle puisse alors se présenter sous la forme d'accès quotidiens. En tout cas une fois adaptée à l'organisme, elle montre une téna-

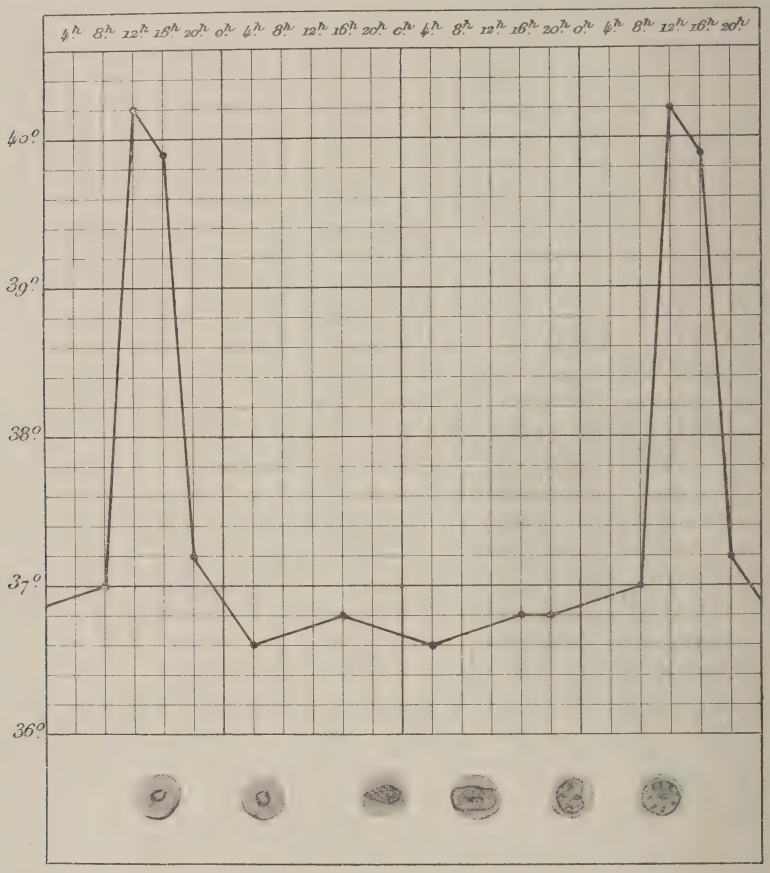


Fig. 26. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès quarte à P. malariæ ou quartanum.

cité et une persistance qui surpassent celles de la tierce. Comme celle-ci, la période la plus active de ses rechutes est la saison hiberno-vernale, qui suit l'infection première : mais les rechutes ultérieures sont beaucoup plus tardives.

2° **Relation de P. quartanum avec la fièvre quarte.** — Cette relation est très bien établie en ce qui concerne les schizontes. Comme dans la tierce bénigne, les schizontes en forme de petits anneaux se rencontrent dans le sang au moment de l'acmé et de la chute fébriles. 24 heures plus tard, ce sont les bandes encore étroites que nous avons décrites, puis, au bout de

24 heures, les mêmes bandes épaissies et remplissant le globule rouge, dont les dimensions sont restées normales. Enfin, à la fin de la troisième période de 24 heures, c'est-à-dire vers la 60e à 70e heure, les formes de division apparaissent qui aboutissent à la rosace à 8 mérozoïtes, dont la mise en liberté coïncide avec le nouvel accès. Pendant toute cette évolution les hématozoaires restent rares dans le sang périphérique, contrairement à ce qui se passe très souvent pour P. vivax et, comme nous le verrons, pour P. præcox.

Si les schizontes de P. quartanum sont rares dans le sang périphérique, les gamètes le sont encore plus. Aussi comprend-on que si leur étude morphologique est relativement bien faite, celle de leur persistance et de leur évolution dans le sang, de leur rôle dans les rechutes le soit beaucoup moins. Il est vraisemblable cependant que cette question ne doit pas différer essentiellement de celle des gamètes de P. vivax et que les grandes lignes de celle-ci s'appliquent aux gamètes de P. malariæ.

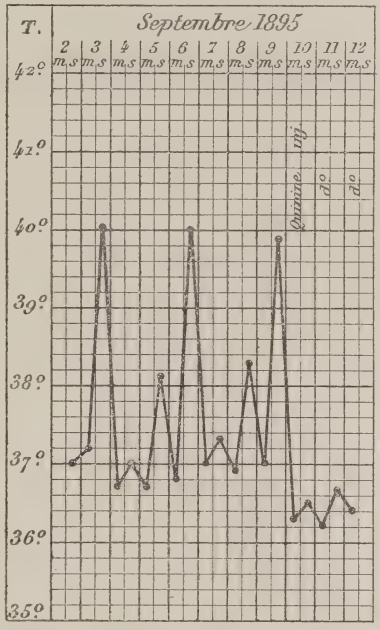


Fig. 27. — *Paludisme double-quarte, à P. quartanum.* (H. Vincent.)

B) **Fièvre quarte associée.** — *A priori* l'association de P. quartanum peut se faire : 1° avec P. vivax; 2° avec P. præcox; 3° avec P. quartanum lui-même. La première association de tierce et de quarte est certainement des plus rares. Ruge dit ne jamais l'avoir rencontrée. Nous n'en connaissons non plus aucun fait. Les raisons de cette exception échappent. Peut-être la meilleure en est-elle dans la rareté et la répartition un peu spéciale de la fièvre quarte. L'association avec P. præcox est moins rare, mais nullement fréquente elle aussi. Quant à la dernière association de P. quartanum avec P. quartanum même, elle est la plus fréquente des trois. Elle est, pour la fièvre quarte, ce qu'est la double-tierce pour la tierce, c'est-à-dire l'enchevêtrement de plusieurs cycles quartes les uns dans les autres. Dans un premier type, deux cycles quartes se succèdent à 24 heures d'intervalle : la courbe fébrile accuse dès lors deux accès quotidiens, un jour d'apyrexie, deux accès quotidiens; c'est le cycle *double-quarte*. Dans un second type, trois cycles quartes se succèdent ne laissant entre eux aucun jour d'apyrexie et réalisant ainsi une fièvre quotidienne : c'est le cycle *triple-quarte*. Des deux modalités la première est la plus fréquente. Nous pourrions répéter, à propos de la double-quarte, ce que nous avons dit à propos de la double-tierce. Il est fréquent que les accès jumelés soient très inégaux, l'un faible, l'autre intense et *vice versa*; il est fréquent aussi que le cycle soit rompu pour laisser place à un cycle quarte vrai et, inversement, qu'au cours d'un

cycle quarte apparaisse sans raison apparente un cycle double-quarte. Le cycle double-quarte est dû à l'évolution de deux générations de P. quartanum, l'une précédant l'autre de 24 heures. Dès lors au moment du second accès, on trouve dans le sang des Plasmodium de première génération âgés de 24 heures et des schizontes nouvellement éclos de la deuxième génération.

Le cycle triple-quarte est dû à l'évolution de trois générations de P. quartanum, se succédant à 24 heures d'intervalle. Le diagnostic hématologique est nécessaire, pour établir qu'il s'agit de triple-quarte, car l'accès quotidien sous lequel elle se présente peut appartenir encore à une double-tierce, ou, comme nous allons le voir, au paludisme tropical.

IV. ***Paludisme tropical non pernicieux dû à Plasmodium præcox ou immaculatum.*** — Le paludisme dit tropical, non pernicieux (ou fièvre estivo-automnale des Italiens), se présente lui aussi, d'après la base hématologique, selon deux modalités :

1° Le paludisme tropical simple;

2° Le paludisme tropical associé ou mixte.

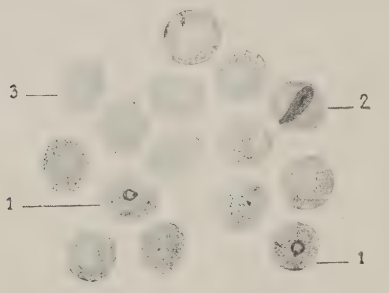


Fig. 28. — *Sang dans le paludisme double-quarte, à P. malariæ*, au moment d'un accès. — 1, hématie contenant un schizonte jeune, dont l'éclosion a provoqué l'accès; 2, hématie contenant un schizonte de 24 heures, provocateur de l'accès de la veille.

A) **Paludisme tropical simple.** — Le paludisme tropical simple est caractérisé : cliniquement par des accès fébriles, qui, au lieu de se manifester avec le rythme périodique des paludismes tierce ou quarte, montre une irrégularité plus ou moins grande; et hématologiquement, par le développement dans l'organisme de P. præcox ou immaculatum et des gamètes en croissant.

1° **Caractères cliniques.** — D'une manière générale, l'accès tropical obéit à la grande loi clinique qui régit la malaria, l'*intermittence fébrile*, avec les symptômes qui accompagnent l'accès : frisson, chaleur, sueur. Les signes généraux : la céphalée, le malaise, la courbature, la faiblesse du pouls, les vomissements peuvent même être particulièrement intenses. Mais on ne retrouve pas ici la régularité si remarquable des fièvres tierce et quarte et de leurs variétés. Pas d'égalité dans les périodes apyrétiques, non plus que dans les fastigium fébriles. Un accès du jour empiète par sa durée sur le lendemain, la défervescence est parfois incomplète. La fièvre revêt souvent le type quotidien, mais parfois aussi tierce, ou même quarte, mais irréguliers. Enfin, les symptômes caractéristiques de l'accès sont parfois atténués et frustes, surtout le frisson et la transpiration.

Mais ce qu'on doit faire ressortir dans ce paludisme tropical, et qui est incontestablement rare dans le tierce ou le quarte, c'est la *tendance au type fébrile continu et à la subintrance des accès.* Il convient de bien s'entendre sur ce terme « continu ». La fièvre n'est en rien comparable à une fièvre continue vraie, à la manière de la fièvre typhoïde par exemple. Il s'agit

d'une fièvre relativement continue, c'est-à-dire « lorsqu'il n'y a pas de paroxysmes distincts séparés par les intervalles d'apyrexies, et que la température reste pendant plusieurs jours au-dessus de la normale » [A. Laveran (1)]. C'est une forme dans laquelle les accès « se prolongent, rentrent l'un dans l'autre et dans cette chaîne morbide, les paroxysmes subintrants ou anticipants sont à peine séparés par un intervalle apyrétique » [Griesinger (2)]. Il existe donc une apparence de continuité et le fait est facilement

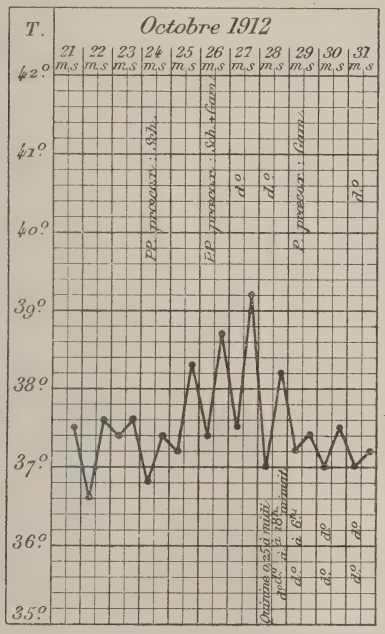


Fig. 29. — *Paludisme tropical, à P. præcox, de rechute.* — Infection première en août 1912, au Maroc. Rechutes diverses. Rechute en octobre 1912. Type fébrile quotidien intermittent. P. præcox (schizontes et gamètes). Quinine à doses fractionnées de 0,25 toutes les 6 heures à partir du 27 à midi jusqu'au 6 novembre. Apyrexie définitive le 29 octobre. Gamètes persistant jusqu'au 9 novembre. (Rieux.)

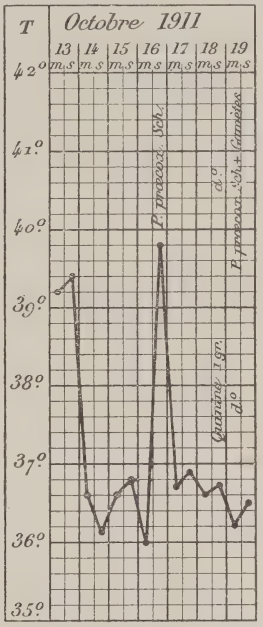


Fig. 30. — *Paludisme tropical, à P. præcox, de rechute.* — Infection première en août 1911. Rechute en octobre. Type fébrile quarte, P. præcox (schizontes) les 16 et 18 octobre (gamètes, schizontes) le 19 octobre. Quinine à partir du 18 octobre. Apyrexie. (Rieux.)

mis en évidence, si le clinicien a soin de faire prendre la température du malade toutes les heures ou toutes les deux à trois heures : à certaines heures, généralement les mêmes, les rudiments de l'intermittence apparaissent sur la courbe thermique.

Ce que nous venons de dire du paludisme tropical s'observe aussi bien à la période initiale ou d'invasion du paludisme primaire et au cours des rechutes.

Ces caractères et en particulier cette subcontinuité du paludisme tropical se retrouve dans *la fièvre rémittente des pays chauds* ou *fièvre climatique*, tout au moins de la forme qui, comme l'un de nous, après Kelsch et Kiener,

1. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 249.
2. Griesinger. *Traité des maladies infectieuses* (trad. française), p. 90.

l'a démontré en 1900 (1), est de nature paludéenne. Ici encore, lorsque les accès paludéens successifs empiètent particulièrement les uns sur les autres, la température, après avoir atteint son fastigium, ne descend pas à la normale, comme elle le fait dans l'intermittente quotidienne. De là le caractère rémittent de la courbe. L'intermittence se retrouve parfois pendant la convalescence. L'affection est parfois grave, malgré la quinisation. Elle se sépare cliniquement de la fièvre typhoïde par sa durée plus courte, par un début subit avec frisson, l'intensité des troubles gastriques et des phénomènes bilieux, par l'absence de troubles nerveux caractéristiques de l'infection éberthienne.

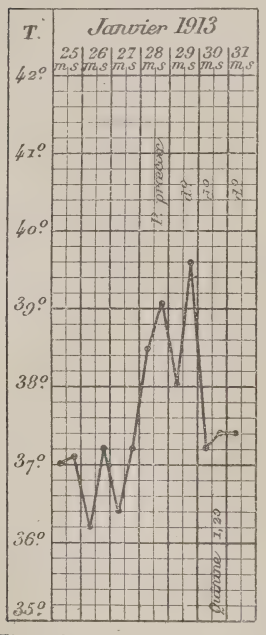


Fig. 51. — *Paludisme tropical de rechute, à P. præcox.* — Infection première en septembre 1912, au Maroc. Type clinique rémittent. Quinine 1,20, en injection, le 30 janvier 1913. Apyrexie. (Rieux.)

Toutefois, dans d'autres cas, la symptomatologie clinique accuse ces troubles nerveux : insomnie, prostration, céphalée, avec état saburral de la langue et diarrhée, symptômes qui donnent à ce paludisme tropical une allure « typhoïde ». Il s'agit alors de *paludisme à forme typhoïde*, assez rare, il est vrai, et dont A. Billet a donné en 1902 (2) une excellente étude. Il convient de ne pas le confondre avec la typho-malaria ou typho-palustre dont nous reparlerons ultérieurement. Indépendamment des résultats de l'examen du sang, le début subit avec frissons, la rapidité du pouls, l'absence de toute tache rosée, le séro-diagnostic et l'hémoculture négatifs, enfin l'irrégularité de la fièvre et la brièveté de la maladie sont les principaux éléments du diagnostic différentiel.

Les périodes d'apyrexie spontanée qui suivent un accès tropical peuvent s'observer aussi bien que dans la tierce; elles ont varié dans nos observations de 2 jours à 10 jours; alors surviennent les accès intermittents quotidiens, tierce, quarte, rarement subintrants.

La fièvre tropicale, *dans sa forme bénigne et non cachectisante*, détermine des rechutes fébriles pendant une période moins longue que les paludismes tierce et quarte. Inoculé en même temps que ces deux derniers (juillet à novembre dans le Nord africain par exemple) il s'éteint dans un espace de 3 à 4 mois et souvent même beaucoup moins après le premier accès de fièvre. Ainsi, le paludisme tropical de l'Algérie et du Maroc provoque des rechutes en novembre, décembre, rarement en janvier, février, exceptionnellement en mars. Chez les paludéens infectés au cours de l'été et rapatriés en automne, la limite extrême des rechutes est le début de mars (Rieux). Encore à ce

1. H. Vincent. Recherches sur l'étiologie de la fièvre rémittente des pays chauds. *Archives de médecine et de pharmacie militaires*, 1900, n° 7.

2. Billet. Du paludisme à forme typhoïde. *Revue de médecine*, 1902, n° 12, p. 1019.

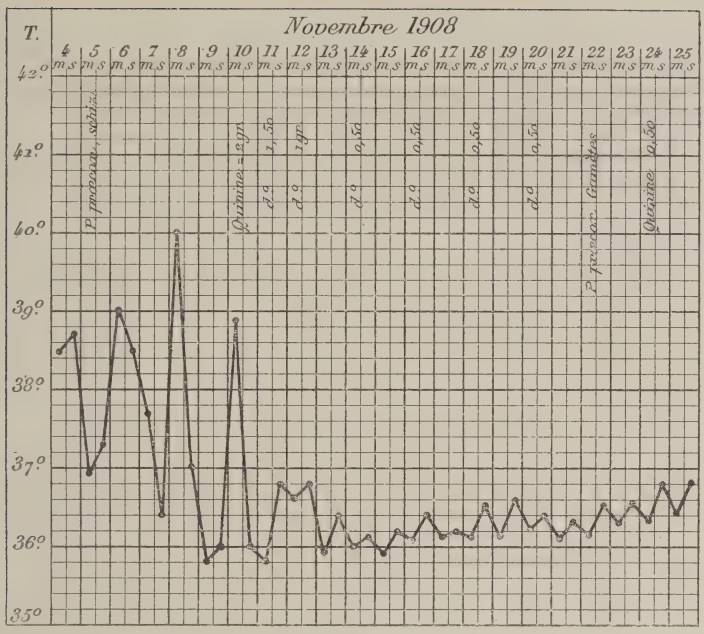


Fig. 32. — *Paludisme tropical, à P. præcox, d'invasion.* — Séjour en région palustre depuis un mois. Premier accès fébrile le 4 novembre. Type fébrile tierce. P. Præcox (schizontes) le 5, (gamètes) le 22 novembre. Quinine à courts intervalles. Apyrexie. (P. Hornus, Maroc.)

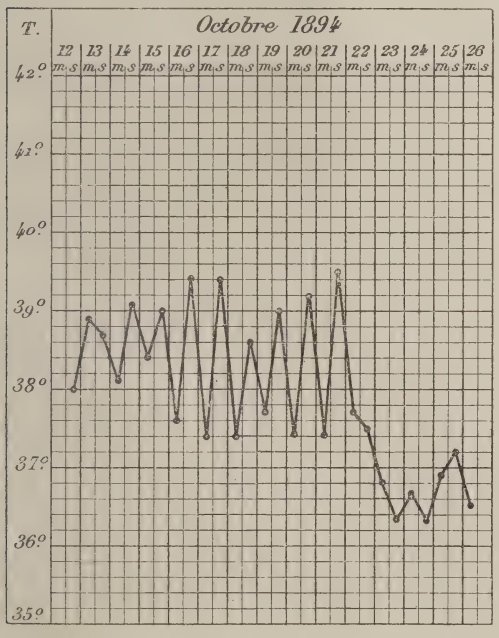


Fig. 33. — *Fièvre rémittente palustre.* Nombreux Plasmodium dans le sang. (H. Vincent.)

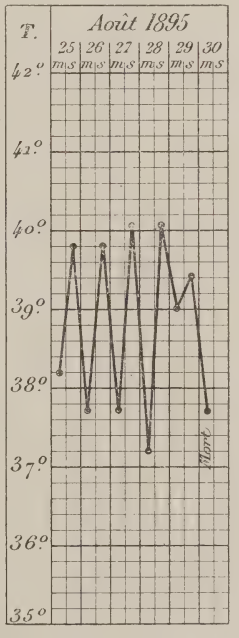


Fig. 34. — *Fièvre palustre grave, à type rémittent.* — Malade rapatrié de Madagascar. Mort au 10e jour. Nombreux Plasmodium dans le sang et la rate. (H. Vincent.)

moment les accès sont-ils espacés, atténués et abrégés et la guérison peut même survenir quelquefois sans quinisation. C'est enfin à cette période tardive des manifestations du paludisme tropical que l'on peut constater le fait de trouver dans le sang des malades du P. præcox, alors que l'apyrexie demeure complète et que la guérison se maintient sans absorption de quinine.

2° **Relations de P. præcox avec le paludisme tropical.** — La relation de P. præcox ou immaculatum avec la fièvre dite tropicale ou estivo-automnale

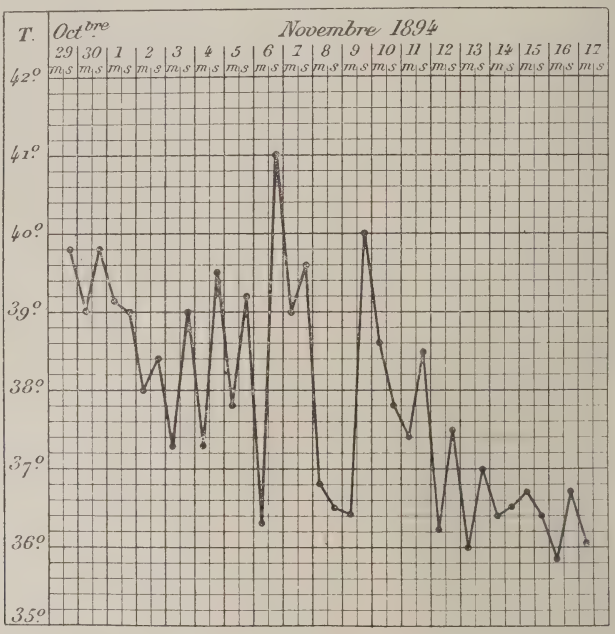


Fig. 55. — *Fièvre palustre rémittente, puis intermittente irrégulière.* — Nombreux Plasmodium dans le sang. (H. Vincent.)

est loin d'être aussi nette, aussi schématique que pour P. vivax ou P. quartanum. Nous envisagerons d'abord le cas des schizontes, puis celui des gamètes.

a) *Schizontes.* — Nous en connaissons la morphologie : les schizontes de P. præcox n'apparaissent dans le sang que sous la forme d'anneau, de dimension petite, moyenne ou grande, mais jamais supérieure à celle des schizontes jeunes de P. vivax ou de P. malariæ. On n'y trouve pour ainsi dire jamais de grandes formes plasmodiales, non plus que des formes en multiplication ou sporocytes. Ce complément de développement se fait dans les organes profonds : rate, foie, moelle osseuse; il échappe de ce fait à l'analyse. On ne peut dès lors opposer à la courbe thermique que ces petits schizontes en anneau plus ou moins jeunes et plus ou moins récemment éclos.

Quoi qu'il en soit, le P. præcox, dans ses rapports avec le paludisme

tropical, n'échappe pas à la règle commune à tout accès palustre : l'éclosion des mérozoïtes et la formation des schizontes correspond au début de

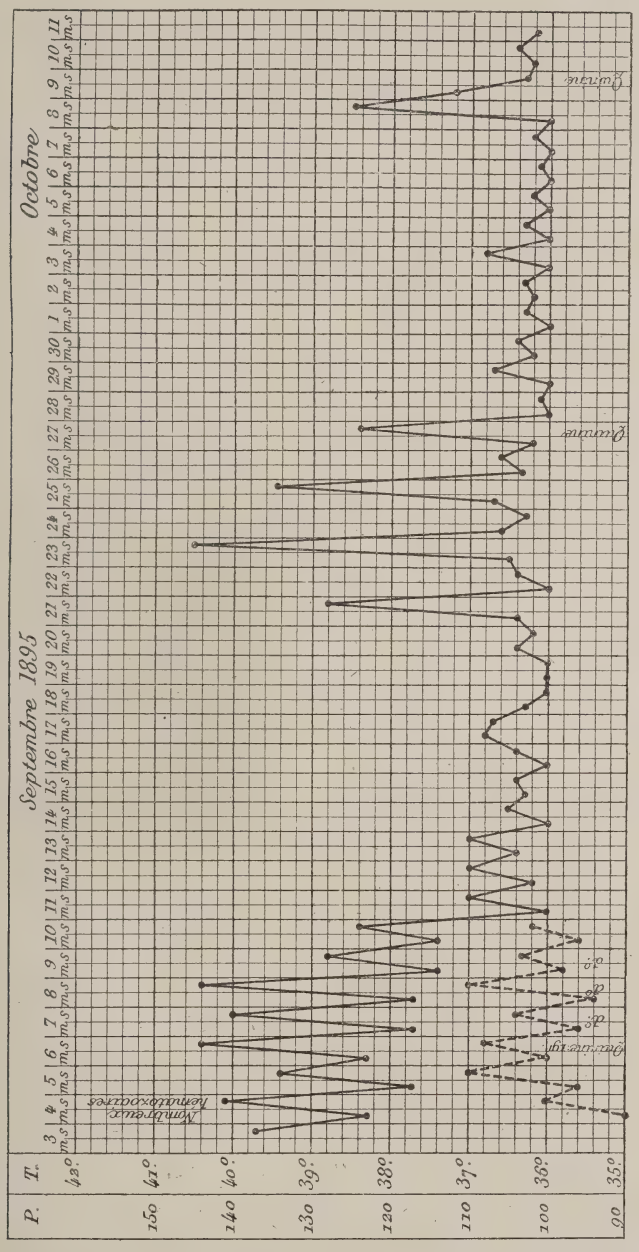


Fig. 56. — *Paludisme d'abord rémittent, puis intermittent tierce.* — Nombreux hématozoaires dès le début de la maladie. (H. Vincent.)

l'accès et à l'acmé de la fièvre. Cette éclosion se fait-elle environ tous les trois jours, on observe un accès du type quarte ; se fait-elle tous les deux jours, on observe un accès du type tierce ; a-t-elle lieu tous les jours, c'est

un accès du type quotidien qu'on observe. Ces accès quarte, tierce ou quotidien ne reproduisent pas le rythme absolu des mêmes accès dus à P. vivax et à P. quartanum; mais l'examen du sang est cependant parfois nécessaire pour reconnaître qu'ils sont sous la dépendance de P. præcox. Enfin si les éclosions de mérozoïtes se succèdent dans des intervalles plus courts que l'espace d'un jour, les accès fébriles se rapprochent, deviennent subintrants ou anticipants, la tendance à la fièvre continue s'affirme, le paludisme pseudo-continu, rémittent, se constitue.

Dès lors, si l'on s'en tient à un examen superficiel ou rapide, ce que l'on

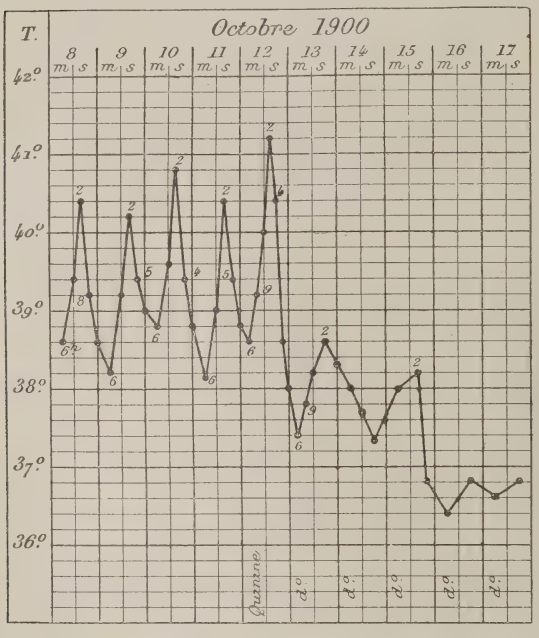


Fig. 37. — *Paludisme à paroxysmes quotidiens et phénomènes infectieux d'apparence typhoïde.* — P. præcox (schizontes jusqu'au 15, gamètes à partir du 13). (A. Billet.)

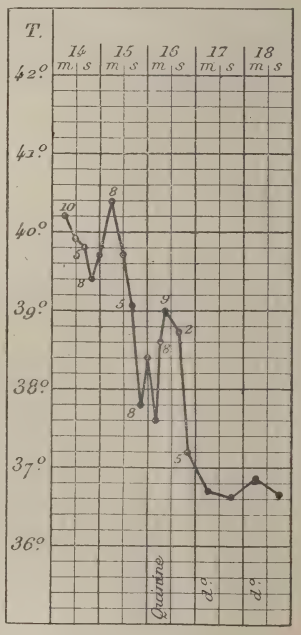


Fig. 38. — *Paludisme à forme subcontinue, pernicieuse et typhoïde.* P. præcox. (A. Billet.)

peut dire de la relation de P. præcox avec le paludisme tropical simple, c'est que, *pendant tout le cours de la manifestation fébrile et même avant et après elle, et quelle que soit sa forme, intermittente ou pseudo-continue*, on ne trouve dans le sang, comme éléments asexués, que de *petits schizontes en anneau.*

Dans le paludisme tropical simple et bénin, ces schizontes sont rarement très nombreux. Plus peut-être que pour le paludisme tierce ou quarte, il y a proportionnalité entre le nombre des schizontes et l'intensité de la fièvre; mais cela est surtout vrai au début et au milieu de l'infection tropicale; à la période terminale, on peut observer des accès fébriles assez intenses, alors que les schizontes sont d'une rareté très grande, et inversement, on peut

observer des cas de paludisme latent où les schizontes sont présents dans le sang alors que la fièvre manque.

b) *Gamètes.* — Grâce à leur forme spéciale en croissant, les gamètes de P. præcox sont toujours facilement reconnaissables. Par conséquent, quand on les trouve, leur observation confirme le diagnostic d'infection paludéenne à P. præcox.

Il convient toutefois d'ajouter qu'on ne les rencontre pas à tout moment de l'infection palustre du type tropical. Pendant le cours de la période aiguë fébrile, d'invasion ou de rechute, ils sont très souvent fort rares et même absents. C'est surtout au moment de la défervescence et pendant la convalescence, après le début de la quinisation, qu'on les rencontre. Ils sont, en général, d'abord mélangés aux schizontes, puis apparaissent seuls dans les examens. A ce moment l'apyrexie est confirmée ; ils sont parfois longs à disparaître, même après une quinisation prolongée. Dans l'infection tropicale bénigne leur nombre est peu considérable. A la fin de cette infection ils deviennent très rares, mais il est exceptionnel qu'on n'en trouve pas. Leur nombre est plus considérable quand l'infection est profonde.

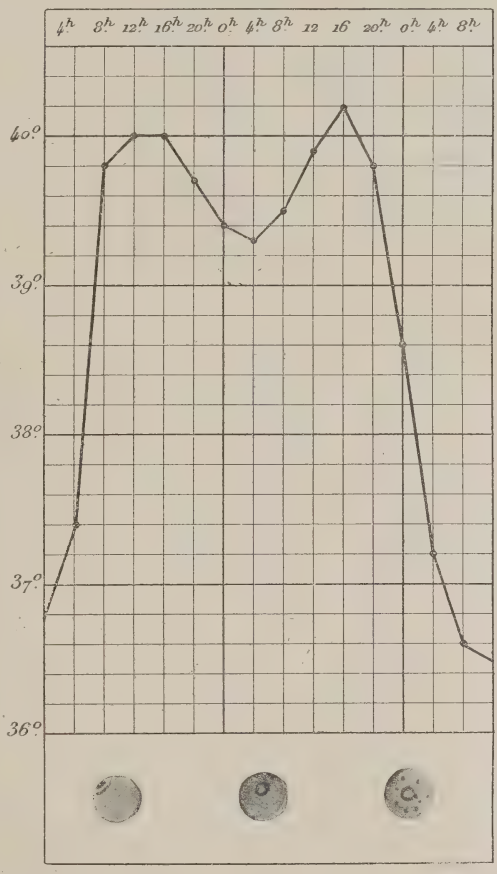


Fig. 39. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès tropical bénin, à P. præcox.

B) **Paludisme tropical associé ou mixte.** — Le paludisme tropical que nous venons d'étudier est dû à la seule action de P. præcox. Il arrive qu'à l'action de ce P. præcox s'ajoute celle de l'une des deux autres espèces : P. vivax ou P. malariæ. Le paludisme devient ainsi dû à l'association de P. præcox + P. vivax, ou à celle de P. præcox + P. quartanum. Cette association paraît variable selon les régions. La première est certainement la plus fréquente. C'est celle qui servira de base à notre description.

L'association du paludisme tierce et tropical, controlée par les examens du sang, peut se manifester selon deux manières différentes : 1° ou bien les manifestations fébriles, tropicale d'une part, tierce bénigne (ou quarte) de

l'autre, se font à des dates plus ou moins éloignées, mais séparées ; 2° ou

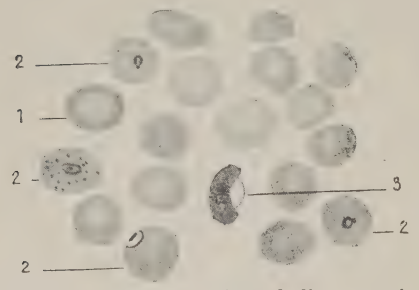


Fig. 40. — *Sang dans le paludisme tropical, à P. præcox;* aspect habituel pendant la période fébrile. — 1, hématie normale ; 2, hématies contenant des schizontes jeunes, mais d'évolution plus ou moins avancée; l'une d'elle renferme des grains de Maurer; 3, macrogamète.

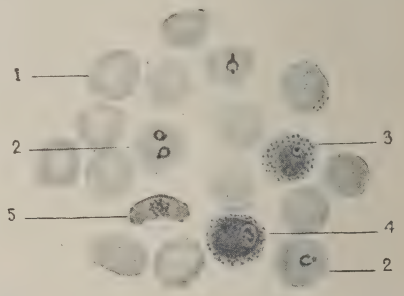


Fig. 41. — *Sang dans le paludisme associé (tierce + tropical), à P. præcox + P. vivax.* — 1, hématie normale ; 2, hématie contenant des schizontes jeunes du type præcox, mais pouvant appartenir aussi à P. vivax; 3, hématie contenant un schizonte de P. vivax, âgé de 24 heures environ; 4, macrogamète de P. vivax; 5, macrogamète de P. præcox.

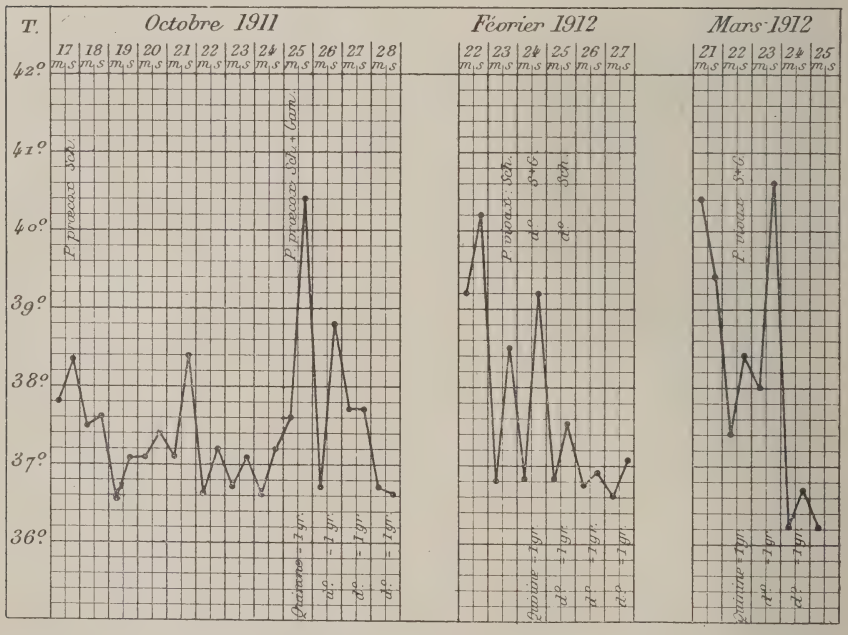


Fig. 42. — *Paludisme mixte ou associé, tropical + tierce, P. præcox + P. vivax, mais à manifestations séparées et éloignées.* — Infection première en septembre 1911, au Maroc. Rechute en octobre. Type fébrile intermittent irrégulier. P. præcox (schizontes) le 17, (gamètes) le 25 octobre. Quinine le 25; apyrexie. Rechutes en janvier, puis en février et mars 1912. Type fébrile double-tierce et tierce. P. vivax. Quinine.

bien elles se superposent. Ajoutons que dans tous les cas, il s'agit de paludisme de rechute.

1° **Paludisme associé à manifestations séparées.** — Ces cas s'observent

assez fréquemment. Pendant la saison estivo-automnale, on observe du paludisme tropical simple tel qu'on l'a décrit, avec P. præcox dans le sang : *des examens répétés ne permettent pas de déceler la présence de P. vivax ou P. quartanum*; les caractères cliniques sont ceux du paludisme tropical. Puis, dans la saison hiberno-vernale suivante, toute manifestation du type tropical cesse et P. præcox disparaît du sang; en revanche les accès tierce et double-tierce se manifestent avec, comme substratum hématologique,

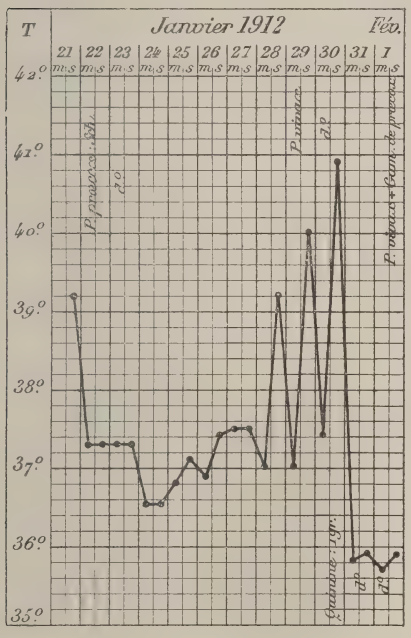


Fig. 43. — *Paludisme mixte ou associé de rechute, tropical + tierce, P. præcox + P. vivax, à manifestations séparées et rapprochées.* — Infection première en août 1912, au Maroc. Rechutes fréquentes du type quotidien. Rechute en janvier. Premier accès le 21. P. præcox le 22 et 23. Apyrexie spontanée jusqu'au 28. Accès double-tierce à P. vivax le 28, 29 et 30. Quinine le 30. Apyrexie. (Rieux.)

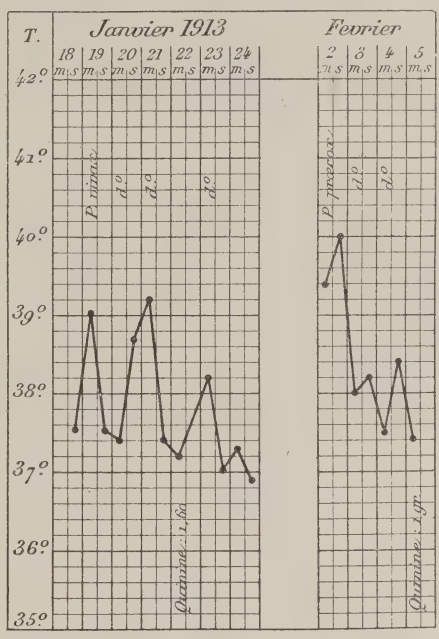


Fig. 44. — *Paludisme mixte ou associé, tierce + tropical, P. vivax + P. præcox, à intervalle séparé et rapproché.* — Infection première en août 1912. D'abord accès tierces légers, à P. vivax, les 19, 21 et 23 janvier 1913; quinine 1,60 en injection. Puis accès intermittents irréguliers à P. præcox du 2 au 4 février 1913; quinine 1 gramme. Apyrexie. (Rieux.)

les schizontes et les gamètes de P. vivax. Au lieu de tierce ce peut être la quarte.

2° **Paludisme associé proprement dit ou mixte**. — Ici les deux modalités de paludisme : tropical et tierce, se superposent. C'est le vrai paludisme associé. Quand l'infection mixte qu'il représente est encore récente, les malades se présentent avec une anémie profonde et une splénomégalie accentuée. La fièvre offre le type irrégulier du paludisme tropical pur. Le sang révèle en nombre parfois considérable les schizontes et les gamètes semi-lunaires de P. præcox, et à côté d'eux les schizontes et les gamètes de P. vivax. A cause de la gravité de l'infection, les malades sont généra-

lement fortement quininisés. Si l'on suit ces malades et qu'on opère sur eux de fréquents examens du sang, on voit, avec l'amélioration de l'état général, disparaître les hématozoaires. Les schizontes et les gamètes de P. vivax dégénèrent et disparaissent les premiers. Les schizontes et ces gamètes de P. præcox persistent plus longtemps. C'est sans doute pour ces raisons d'inégale vitalité que la *symbiose* des deux espèces de Plasmodium

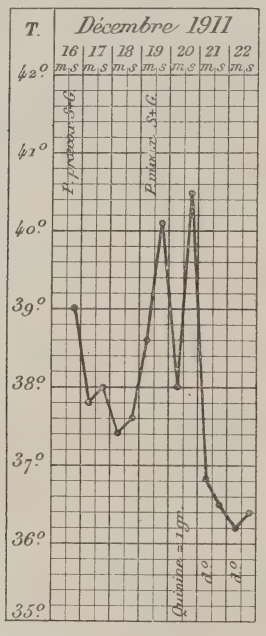


Fig. 45. — *Paludisme mixte ou associé, de rechute, tropical + tierce, à P. præcox + P. vivax, à manifestations séparées et rapprochées.* — Première infection en juillet 1911, au Maroc. Rechutes fréquentes. Rechute le 16 décembre. Premier accès le 25, à P. præcox (schizontes + gamètes). Deuxième accès le 19-20, type double-tierce, à P. vivax. Quinine le 20. Apyrexie. (Rieux.)

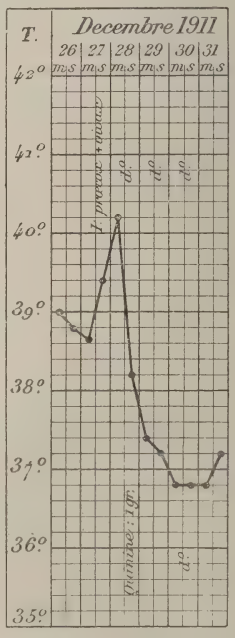


Fig. 46. — *Paludisme mixte ou associé, tropical + tierce, à P. præcox et vivax évoluant simultanément.* — Infection première en octobre 1911, au Maroc. Rechute en décembre. Type fébrile pseudo-continu. P. vivax + P. præcox dans tous les examens de sang. Quinine par doses fractionnées de 0,25 toutes les 6 heures à partir du 28 à midi. Apyrexie le 30. (Rieux.)

s'observe si rarement dans le paludisme mixte en comparaison de leur *succession*.

La même observation peut se faire dans le paludisme mixte de date ancienne. La fièvre est encore du type tropical, irrégulière, mais l'atteinte de l'organisme est moins profonde.

Enfin la même association se retrouve dans le paludisme chronique avec cachexie ; nous y reviendrons à propos de cette forme spéciale de paludisme.

V. ***Paludisme pernicieux***. — Le paludisme pernicieux est désigné le plus souvent sous le terme d' « accès pernicieux ». Il s'agit, en effet, d'accidents si graves « que la mort est imminente, et même presque certaine

au troisième ou au quatrième accès pernicieux, lorsqu'on ne les arrête pas dans leur marche » [Maillot (1)]. Enfin leur caractère vraiment dramatique en fait bien quelque chose de spécial dans le tableau général de la malaria.

1° **Etude clinique.** — Comme le fait justement remarquer A Laveran (2), les accès pernicieux ne se séparent pas des fièvres palustres ordinaires; elles sont seulement *graves* et *en général compliquées*. Il existe dès lors toutes les transitions, entre ces fièvres pernicieuses et les fièvres palustres ordinaires; mais on ne doit donner le terme de pernicieux qu'aux « accidents

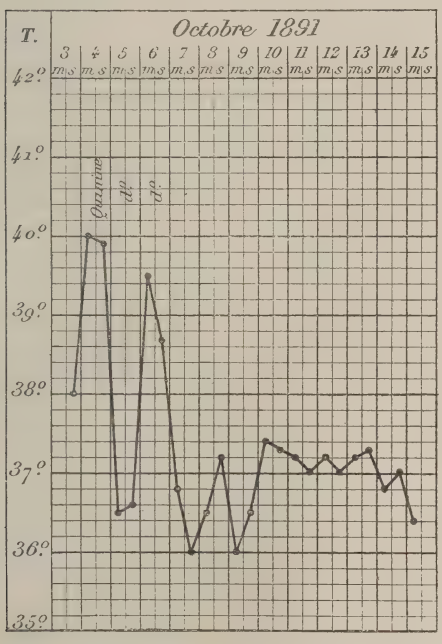


Fig. 47. — *Accès pernicieux à forme délirante.* — Nombreux hématozoaires. Guérison. (H. Vincent.)

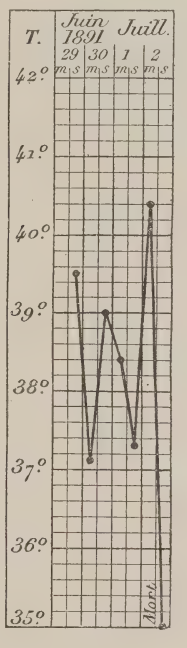


Fig. 48. — *Accès pernicieux.* — Mort au 5e jour. (H. Vincent.)

graves pouvant entraîner rapidement la mort et relevant directement de l'infection palustre ».

Les accès pernicieux ne sont pour ainsi dire jamais la première manifestation paludéenne d'invasion; ils surviennent plus ou moins longtemps après l'inoculation de la malaria; ce sont donc des accidents secondaires, des accidents *de rechute*. Il est rare que, quand ils se produisent, ils montrent d'emblée un caractère de gravité exceptionnelle; la période pernicieuse est précédée d'une phase de prodromes, qui ne sont en général que des manifestations palustres banales (accès intermittent, ou fièvre continue). Mais celles-ci peuvent être très courtes ou à peine ébauchées; la perniciosité peut alors se montrer chez le malade avec une soudaineté extraordinaire. Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître au paludisme pernicieux

1. Maillot. *Loc. cit.*, p. 27.
2. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 264.

des causes prédisposantes, les unes individuelles : alcoolisme, surmenage, maladie intermittente, lésion viscérale (rein), insuffisance de soins et en particulier de quinisation; les autres climatiques : surtout la chaleur excessive (sirocco en Algérie). On a parfois invoqué le froid inaccoutumé. On peut incriminer enfin la multiplicité de piqûres infectantes par des anophèles contaminés, provoquant ainsi une sorte de sommation infectieuse et l'envahissement brusque du sang par une quantité considérable de Plasmodium. Cette infection massive frappant le système nerveux central est la raison dominante de l'accès pernicieux.

Quand l'accès pernicieux est déclaré, le malade présente une fièvre

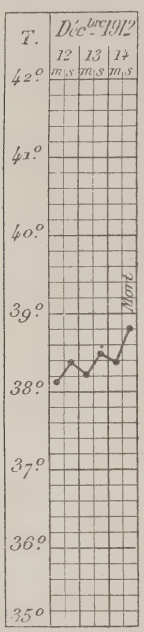


Fig. 49. — *Accès pernicieux à forme comateuse.* (Rieux.)

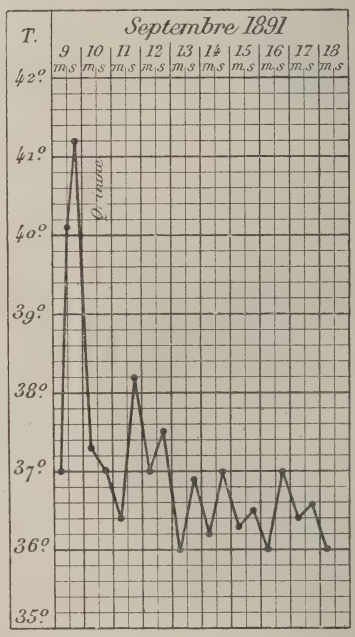


Fig. 50. — *Accès pernicieux à forme comateuse.* — Injections de chlorhydrate de quinine. Guérison. (H. Vincent.)

presque toujours continue, avec de très rares et brèves rémissions. La fièvre est souvent élevée, atteignant 41°; mais elle peut osciller aussi entre 38° et 39° sans que la gravité de l'affection en soit diminuée; la température peut être voisine de la normale, 37°, 7 par exemple (H. Vincent). On a signalé enfin des accès pernicieux avec hypothermie; mais, comme le dit A. Laveran, il est vraisemblable que dans ces cas la fièvre existait au début de l'affection.

Les autres symptômes communs à tous les accès pernicieux sont ceux de l'impaludisme : splénomégalie plus ou moins considérable, mais constante, teinte bistrée des téguments, bouffisure des traits, etc.

Les accès pernicieux ont été divisés selon la prédominance d'un symptôme clinique : coma, délire, algidité, sueurs profuses, diarrhée cholériforme, plus rarement gastralgie, dyspnée, convulsions. De là, un certain

nombre de types cliniques d'accès pernicieux : accès *comateux*, *délirant*, *algide*, *diaphorétique*, *cholériforme*, plus rarement *dyspnéique*, *gastralgique*, *convulsif*. On comprenait autrefois dans le même groupe la fièvre bilieuse hémoglobinurique; mais cette affection est aujourd'hui séparée du groupe paludisme proprement dit.

Les plus graves des accès pernicieux sont les accès comateux, délirants, cholériforme et algide. Le malade atteint d'accès comateux ou à forme cérébrale, est souvent amené à l'hôpital en plein coma, il est pâle, les yeux habituellement clos, les traits inertes ou contractés. Il ne répond à aucune question, il pousse des cris inarticulés; il présente de l'incontinence des urines et des fèces; il a souvent de la diarrhée. Les pupilles sont dilatées, réagissant mal à la lumière; les membres sont inertes; la respiration est régulière, sans Cheyne-Stockes; le pouls est assez vibrant et bat entre 100 et 120. On peut constater de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien; on peut trouver enfin de l'œdème léger des extrémités. Le coma est parfois incomplet; l'accès est dit alors « soporeux ». La mort est fréquente dans ces cas, en dépit d'une quinisation héroïque; elle peut survenir alors rapidement, en une ou trois heures. Mais, sous l'influence du traitement, la guérison peut survenir parfois avec une rapidité surprenante.

L'accès délirant, fréquent chez les alcooliques, ressemble à un accès de delirium tremens; cette variété n'est souvent que prémonitoire et, dans les cas graves, aboutit au coma; l'accès délirant se transforme en accès comateux. Parfois aussi le délire peut être léger et calme et rien ne ferait penser à l'accès pernicieux si l'examen du sang n'en apportait la preuve (H. Vincent).

L'accès cholériforme offre la symptomatologie du choléra : diarrhée profuse, aqueuse, bilieuse, sans grains riziformes, vomissements, crampes, refroidissement et cyanose, facies péritonéal, pouls filiforme. Ces signes sont liés à une insuffisance surrénale aiguë qui suffirait à elle seule, en dehors de l'infection sanguine, à faire la perniciosité de l'accès.

L'accès algide rappelle cliniquement le collapsus cardiaque aigu ou le « choc hémoclasique » (P. Abrami); le malade, en pleine connaissance, entre en état d'adynamie profonde avec cyanose, refroidissement des extrémités, chute de la température, hypotension artérielle extrême et insuffisance cardiaque rapide.

La guérison d'un accès pernicieux peut laisser chez le malade une certaine prédisposition à une rechute d'accès pernicieux. A. Laveran a cité le cas d'un malade qui eut successivement une continue palustre grave avec état typhoïde, un accès gastralgique avec gastrorrhagie et quelque temps après, un accès soporeux. Le clinicien doit donc surveiller de près la convalescence d'un accès pernicieux et traiter énergiquement le malade pour éviter la rechute.

Quant à la forme clinique des accès pernicieux, il est difficile de l'expliquer autrement que par des raisons de moindre résistance d'un organe ou d'un système. C'est l'explication admise par A. Laveran, quand il dit : « L'accès pernicieux révèle le point faible de l'organisme. »

2° **Relation du plasmodium avec le paludisme pernicieux.** — Il est un

fait d'observation presque général, c'est que les accès pernicieux sont sous la dépendance de P. præcox. C'est, en effet, ce Plasmodium que l'on trouve dans le sang des malades atteints de cette forme grave de paludisme. Avec l'absence de chronicité de son évolution et les éclosions précipitées de ses mérozoïtes, l'invasion de l'organisme par cet hématozoaire peut être telle qu'elle met rapidement cet organisme en danger. *On peut craindre l'accès pernicieux et le tenir même pour virtuel, quand la multiplication de P. præcox est déjà telle qu'on trouve un schizonte pour* 20 *à* 25 *hématies, ce qui représente environ* 200 000 *P. par millimètre cube de sang.*

Une fois l'accès constitué, le sang fourmille de schizontes : on en trouve parfois dans une hématie sur 10, sur 5, sur 2 ; quelques hématies contiennent deux et même trois schizontes. Ceux-ci sont très souvent juxta ou para-globulaires ; mais ils occupent aussi le milieu de l'hématie. La vésicule nutritive est généralement très apparente ; le protoplasme l'est moins, réduit qu'il est à un mince filet basophile ; la chromatine nucléaire se présente en grain arrondi, en fin filament courbe ou rectiligne ; le grain est assez souvent double et Mannaberg a pensé que la multiplicité extrême des shizontes pouvait s'expliquer par une scissiparité de ces éléments au milieu des globules.

En réalité, la multiplication des schizontes de P. præcox se fait, dans l'accès pernicieux, comme dans le paludisme tropical, c'est-à-dire par schizogonie complète ; mais la déhiscence des mérozoïtes, se faisant dans les organes centraux, échappe ainsi à l'examen du sang périphérique. Nous pouvons même ajouter que c'est également dans les capillaires des organes centraux que les mérozoïtes parasitent les hématies et deviennent des schizontes. Si considérables, en effet, que soient ces derniers dans le sang des capillaires périphériques, on ne constate que rarement à côté d'eux des mérozoïtes libres. Les hématies contenant un schizonte central contiennent autour de lui des taches de Maurer. Ces grains apparaissent plus rapidement au cours de ce paludisme tropical, que dans le même paludisme bénin.

Comme signe confirmatif de la présence de P. præcox, dans l'accès pernicieux, on trouve, à côté des schizontes, les gamètes en croissant si caractéristique de ce P. Les gamètes sont généralement peu nombreux, quelquefois même très rares, en comparaison surtout de la multitude des schizontes ; les deux sexes y sont représentés, mais les macrogamètes l'emportent en nombre sur les microgamétocytes.

Les P. vivax et quartanum ne semblent pas à eux seuls capables de créer la perniciosité du paludisme. Rien ne s'oppose *a priori* à leur association à P. præcox pour les créer. L'étude plus étendue du sang dans les accès pernicieux permettra sans doute de le savoir.

VI. ***Paludisme chronique avec cachexie.*** — Dans cette modalité du paludisme, la maladie est devenue chronique ; elle aboutit à un syndrome particulier qu'on nomme « cachexie palustre ». Celle-ci est le degré le plus avancé de l'infection chronique qui débute par la simple anémie avec teinte terreuse plus ou moins accentuée des téguments.

1° **Etude clinique.** — Les conditions favorables à la production de la cachexie palustre sont : d'une part, l'infection profonde et multipliée, la surinfection, si l'on veut; de l'autre, l'absence ou tout au moins l'insuffisance de quinisation. Ces conditions sont telles qu'elles ne peuvent intéresser que certaines catégories d'individus. Tels sont d'abord les indigènes des pays à malaria, qui, par ignorance, par incurie et souvent par éloignement d'un centre médical, y sont prédisposés. Parmi eux les enfants, insuffisamment surveillés et mal vêtus, paient un lourd tribut à la cachexie palustre. Les indigènes, infectés une année, peuvent l'être de nouveau l'année suivante et cette accumulation annuelle des inoculations prépare,

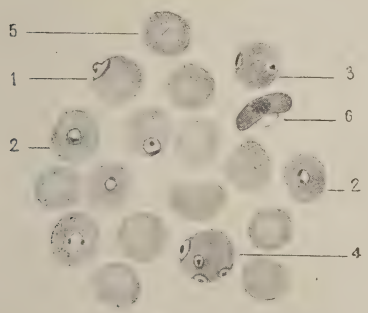


Fig. 51. — *Sang dans l'accès pernicieux; infection par P. præcox.* — 1, hématie contenant un schizonte paraglobulaire; 2, hématie contenant un schizonte; 3, hématie contenant deux schizontes; 4, hématie contenant quatre schizontes; 5, hématie normale; 6, macrogamète. (V. aussi fig. 5 de la planche II.)

Fig. 52. — *Sang dans le paludisme chronique avec cachexie. Infection par P. præcox.* — 1, macrogamète; 2, microgamétocyte; 3, hématie normale. Cette figure représente le sang en dehors des poussées de paludisme aigu. Les autres altérations du sang, en particulier des hématies (hématies à grains basophiles, poïkylocytes, etc.) n'y sont pas représentées.

aussi bien que les inoculations rapprochées, au paludisme chronique et à la cachexie.

Les Européens qui habitent les pays palustres sont, en général, moins exposés que les indigènes à la cachexie palustre. Les colons, cependant, suivent un mode de vie assez peu différent de celui des autochtones et peuvent dès lors être atteints de cachexie palustre. Dans l'armée coloniale, le paludisme chronique est assez rare à cause des mesures prises contre l'infection paludéenne. Certains soldats cependant la présentent, ce sont ceux qui occupent des postes insalubres et éloignés, ou qui même à plusieurs années d'intervalle retournent dans les pays palustres; ce sont enfin, comme nous en avons vu quelques exemples, les déserteurs en pays palustre, qui, abandonnés, misérables et privés de traitement spécifique, contractent très souvent une malaria grave.

Les conditions qui président à la cachexie palustre, comme aux accès pernicieux sont : alcoolisme, surmenage, surinfection, insuffisance du traitement quininé, lésions viscérales, entérite chronique, insuffisance hépatique, etc. Les rapports sont, du reste, assez étroits entre la cachexie et

l'accès pernicieux et, s'il est rare qu'un cachectique succombe à un accès pernicieux, il est assez fréquent que la cachexie soit la conséquence d'un accès pernicieux non mortel chez un sujet mal soigné.

Le malade atteint de cachexie palustre se présente sous un aspect peu variable. Il est affaibli et amaigri; le moindre effort éveille la dyspnée. Son facies est pâle, bouffi, *terreux* et sur ce fond tranche généralement la blancheur bleuâtre des sclérotiques dans les orbites excavés. L'anémie est très marquée, les hémorragies assez fréquentes. Les fonctions digestives sont affaiblies : la langue est sèche, l'inappétence à peu près complète. Les téguments, surtout ceux du thorax et de l'abdomen, sont secs, ridés, flétris. En raison de l'hypertrophie du foie et de la rate, et aussi de l'ascite très fréquente, quoique peu abondante, le ventre est ballonné, douloureux sur le flanc et l'hypocondre gauches; il existe souvent de la diarrhée, parfois dysentériforme; le foie est parfois très hypertrophié, sensible à la palpation; l'ictère est assez rare : la *rate est dure, douloureuse, toujours augmentée de volume* : son hypertrophie est variable; chez l'enfant elle est généralement plus considérable que chez l'adulte. Chez celui-ci la rate déborde en moyenne de deux à quatre travers de doigt le rebord gauche des fausses côtes; elle peut arriver au niveau de la ligne blanche : plus rarement encore elle remplit, à la manière de la rate myéloleucémique, toute la moitié gauche de l'abdomen. La consistance de l'organe est dure, le bord antérieur est tranchant : la douleur est pour ainsi dire constante, spontanément et à la pression, au moment des exacerbations thermiques. Elle est due à la sensibilité propre de l'organe lésé et aussi à la périsplénite qui accompagne souvent l'hypertrophie de la rate.

Le cœur est généralement rapide, la tension sanguine faible; on constate des souffles anémiques à la base du cœur, au niveau des vaisseaux du cou et des globes oculaires. La fonction urinaire est généralement peu troublée; il existe quelquefois de la polyurie et l'albuminurie n'est pas exceptionnelle. L'appareil pulmonaire ne présente, sauf complication de tuberculose, que de la congestion hypostatique. Les malades accusent une lassitude générale et une profonde apathie aussi bien physique qu'intellectuelle et qui n'a d'égale que celle des addisoniens. Les œdèmes sont fréquents, soit sous forme de bouffissure de la face et des extrémités, soit sous forme d'anasarque plus ou moins général.

La température des cachectiques palustres est généralement au-dessous de la normale. Mais il est des exceptions à cette règle. Les cas ne sont pas rares où la température rectale est un peu au-dessus de la normale, se rapprochant de 38° et l'atteignant même. Enfin les individus atteints de cachexie palustre montrent, à des moments plus ou moins éloignés ou rapprochés, des accidents fébriles aigus, qui peuvent revêtir comme toute fièvre palustre, le type intermittent (quotidien, tierce ou irrégulier) ou continu. La courbe 53 que nous donnons dans son entier est une excellente démonstration de ce fait. Il est remarquable enfin que les poussées fébriles surviennent parfois chez les cachectiques palustres sans qu'ils s'en aperçoivent, car les stades, si bien différenciés d'habitude, de frisson, chaleur et sueurs n'existent pas.

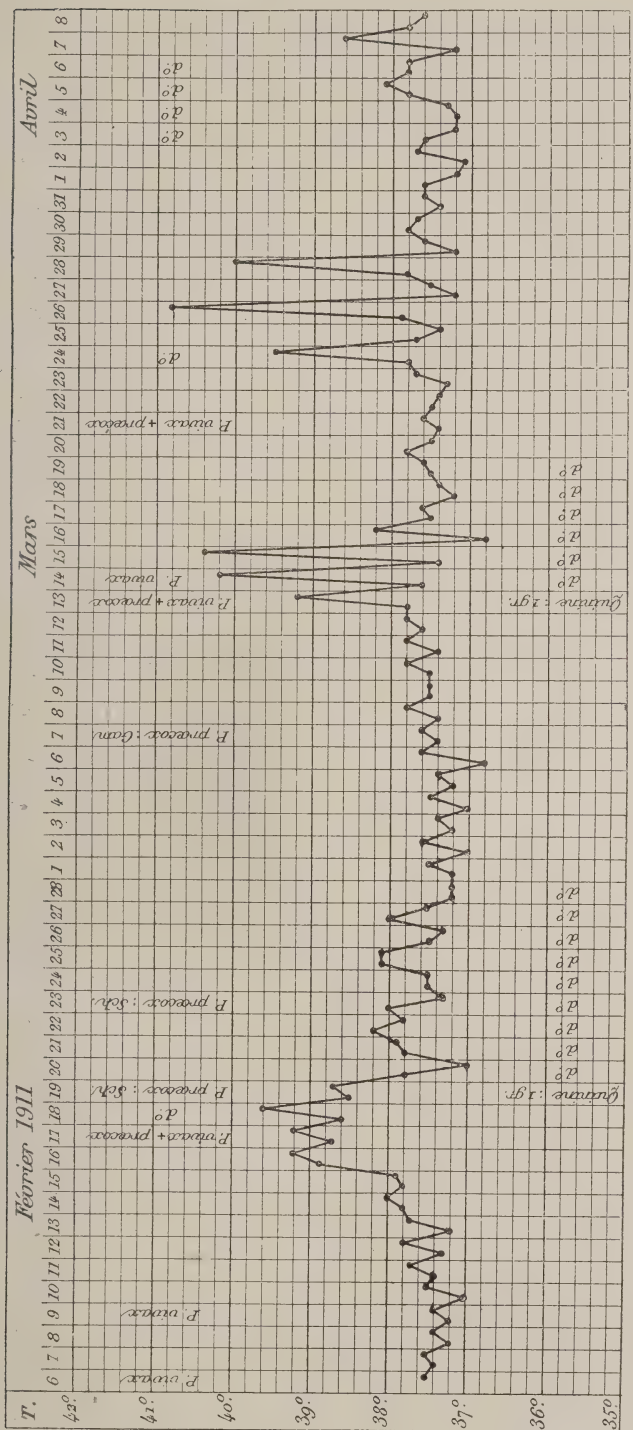


Fig. 55. — *Paludisme chronique avec cachexie. Accès aigus intercurrents. Association de P. vivax et de P. præcox, de paludisme tierce et tropical.* — Infection initiale en août 1910, au Brésil (Fleuve des Amazones). Vu en pleine période cachectique en février 1911. Anémie. Hypoglobulie. Leucopénie. Splénomégalie. Evolution simultanée de P. vivax et de P. præcox. Cependant prédominance de P. præcox pendant l'accès du type continu du 16-20 février, et prédominance de P. vivax pendant les accès tierce ou double-tierce de mars. Plasmodium variant de 100-400 par mmc. pendant les périodes apyrétiques; de 4000-4000 pendant les accès aigus. (Rieux.

La cachexie palustre peut durer assez longtemps. La période la plus importante de son évolution est l'année qui suit l'inoculation malarique et les accidents initiaux : c'est pendant cet espace de temps et, en particulier, pendant le premier semestre, que se déclarent les accès aigus et les accès pernicieux.

Sous l'influence de la médication appropriée, du repos, du retour, pour les Européens, en climat tempéré, l'état général se relève, les accidents aigus disparaissent, l'anémie et la splénomégalie s'atténuent et la guérison survient. Toutefois, chez certains malades, la régression spléno-hépatique se fait lentement ; la rate sclérosée, dure, conserve un volume considérable, malgré le traitement le plus énergique et le plus prolongé. On ne doit pas oublier enfin que la maladie est un facteur prédisposant des plus actifs à la cirrhose hépatique, à l'anémie profonde, à l'urémie, aux maladies infectieuses.

2° **Rapport du Plasmodium avec la cachexie palustre.** — Dans le paludisme chronique avec cachexie comme dans les accès pernicieux, on peut dire que P. præcox est plus souvent en cause que P. vivax ou P. quartanum *seuls*. Les schizontes et les gamètes semi-lunaires de P. præcox sont ordinairement rares dans le sang pendant la période d'apyrexie; mais ils peuvent devenir abondants au moment des accès fébriles intermittents, que nous avons signalés dans le cours de la cachexie palustre. Dans certaines formes cachectiques, on a pu observer un chiffre colossal de gamètes semi-lunaires : 20 et plus par champ du microscope (H. Vincent).

Quelques observations bien suivies de cachexie palustre, en particulier celle qui fait l'objet de la courbe 53, ont permis de connaître que l'association P. præcox + P. tertianum, constituant le paludisme mixte vrai, est loin d'être rare dans la cachexie palustre (Rieux). Le fait est conforme aux lois de la pathologie générale, que deux agents pathogènes, en symbiose dans l'organisme, additionnent leurs effets morbides et, par action réciproque, prolongent leur vitalité. Dans ces cas, pendant les périodes d'apyrexie, on trouve dans le sang des gamètes rares de P. præcox et de P. tertianum, ainsi que des schizontes des mêmes P., qui sont en proportion variable selon les cas. Pendant les accès fébriles continus ou intermittents, les schizontes augmentent de nombre, appartenant toujours aux deux espèces de P., mais avec prédominance tantôt de P. vivax, tantôt de P. præcox; les gamètes eux-mêmes sont moins rares. La quinine fait disparaître tout ou partie des schizontes jusqu'à la récidive des accès.

Ce qui est vrai de l'association de P. vivax et de P. præcox, l'est également de l'association de P. malariæ et de P. præcox et enfin, bien que le fait soit rarement signalé, de l'association des trois espèces de Plasmodium (Cardamatis).

VI. ***Complications du paludisme.*** — Les complications du paludisme doivent être envisagées selon deux groupements principaux. Tantôt on a affaire aux syndromes que le paludisme ne réalise pas habituellement, mais peut cependant produire dans certaines conditions : ce sont les vraies complications. Tantôt, il s'agit de maladies infectieuses qui se surajoutent à

l'infection malarienne et se développent à côté sinon avec elle : il s'agit donc autant d'associations que de complications.

A) **Complications proprement dites.** — Du côté de l'*appareil circulatoire*, on a signalé l'endocardite, l'aortite avec ou sans angor, l'artérite, la phlébite. En France, Lancereaux (1875) a défendu la thèse de l'endocardite et surtout de l'aortite d'origine paludéenne. Huchard (1898) l'a cru également. A. Laveran n'est pas porté à l'admettre. Nous pensons à notre tour qu'il est difficile que le paludisme produise de semblables lésions et que plus souvent elles ressortissent à la syphilis. La phlébite est, elle aussi, une complication par infection secondaire ou associée; il n'y a exception que pour la phlébite des cachectiques, où la cachexie seule peut intervenir.

Il n'y a pas lieu de s'arrêter plus longtemps sur les *complications pulmonaires* de nature paludéenne. On doit citer cependant la toux quinteuse, rebelle et pénible, qui survient parfois au début de l'accès, la bronchite aiguë et la congestion pulmonaire, qui l'accompagnent quelquefois et rétrocèdent spontanément quand il prend fin, enfin la pneumonie chronique des cachectiques palustres. On a décrit à cette dernière des hémoptysies et des signes de dilatation bronchique pouvant simuler la tuberculose pulmonaire.

Le *tube digestif* proprement dit, l'estomac, l'intestin, sont habituellement intéressés dans la malaria. La perte d'appétit, l'état saburral des premières voies, les troubles fonctionnels, comme les vomissements et la diarrhée, s'observent souvent. Ces complications sont réveillées par les accès. Le catarrhe intestinal, sous forme de diarrhée fétide, peut affecter une certaine périodicité. Les glandes annexes du tube digestif, la *rate* et le *foie*, sont, comme nous le savons, entièrement liées, dans la physiologie pathologique du paludisme et éminemment intéressées par lui. Dans les cas aigus qui se terminent rapidement par la guérison, la rate et le foie reviennent à la normale. Mais il n'en est plus de même dans le paludisme grave avec cachexie. L'hypertrophie de la rate passe à l'état chronique et peut retentir sur le foie, « parenchyme afférent de la rate », entraînant la lésion de ce parenchyme. On observe habituellement des poussées congestives assez douloureuses du foie avec accroissement du volume de l'organe, à chaque accès palustre. La quinine a une influence manifeste sur la régression de ces états. Chez les malades mal soignés, en proie à la misère physiologique, le foie, d'abord hypertrophié, dur, douloureux, diminue ensuite de volume et peut aboutir à la sclérose atrophique.

Celle-ci se traduit par le syndrome de Laënnec, c'est-à-dire la production d'une cirrhose, avec ascite et circulation complémentaire. On a objecté, non sans raison, que cette cirrhose pouvait être attribuée plus à l'alcoolisme qu'au paludisme. Mais la population musulmane, généralement exempte d'alcoolisme, présente aussi le syndrome précédent. Nous savons, du reste, depuis les travaux de Gilbert, entre autres, que les lésions spléniques primitives avec sclérose sont susceptibles de produire, par extension au foie, la cirrhose de cet organe et le syndrome portal consécutif. Kelsch et Kiener, H. Vincent, ont constaté l'existence de l'endophlébite de la veine splénique dans la malaria chronique. Le paludisme se rapprocherait un peu, à ce point

de vue symptomatique, de la maladie de Banti, dont la splénomégalie est le stade initial, la cirrhose hépatique le stade terminal.

Le paludisme aigu peut se compliquer d'un *ictère*, qui revêt soit le type de l'ictère infectieux simple avec polycholie, soit, rarement, la forme de l'ictère grave avec hyperthermie, polycholie, symptômes hémorrhagiques et nerveux.

Signalons enfin comme complications plus rares : la *rupture de la rate*, rare et toujours mortelle, la mobilité et la torsion pédiculaire de la *rate flottante*. Quant à l'abcès de la rate ou du foie, son origine paludéenne ne saurait être admise. Il est dû à une autre infection, surtout à la dysenterie.

Les complications rénales sont moins exceptionnelles. La néphrite aiguë, parfois avec hématurie, peut s'observer au cours du paludisme aigu; la néphrite chronique est plus fréquente peut-être; elle l'est surtout dans la cachexie palustre, mais on l'observe aussi à la suite d'accès n'ayant pas amené de cachexie proprement dite. On a invoqué, pour expliquer la lésion rénale, la concordance de causes multiples associées à la malaria; mais celle-ci semble bien pouvoir à elle seule déterminer la lésion rénale; la preuve en est dans l'existence, au cours de néphrites aiguës ou subaiguës, d'hématuries, où les hématies déformées contiennent des hématozoaires (H. Vincent) et de cylindrurie où les cylindres sont faits de la réunion de cellules bourrées de grains mélaniques. C'est surtout à la suite du paludisme tropical qu'on observe la complication rénale; mais on peut la trouver dans le paludisme tierce et même quarte (A. Billet).

Les *œdèmes* sont à rapprocher des complications rénales. On peut les observer même sous forme d'anasarque, dans le paludisme aigu, tierce ou tropical; cette hydropisie précoce, signalée déjà par Sydenham, a été surtout bien décrite par Griesinger; elle relève de la rétention chlorurée et disparaît rapidement en même temps que s'installe la crise urinaire de la résolution. Enfin les œdèmes, sous forme chronique, légers ou étendus, font fréquemment partie de la cachexie palustre qui, dans les cas où ils sont prononcés, mérite bien le terme de « cachexie hydroémique ».

Signalons dans l'ordre génital, *l'orchite aiguë*. Beaucoup d'auteurs acceptent sa nature paludéenne. Mais les arguments fournis sont surtout cliniques et le contrôle donné par la recherche du Plasmodium n'a pour ainsi dire jamais été apporté. A. Laveran est peu porté à l'admettre comme complication du paludisme et penche vers toutes les autres étiologies : oreillons, tuberculose, blennorrhagie, filariose.

Les *complications d'ordre nerveux* sont fort communes. Elles ont retenu de tout temps l'attention des médecins. La question a fait l'objet principal du Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de 1912 : le rapport de Chavigny la met excellemment au point. Dans l'ordre neurologique, on a signalé : les *névralgies*, qui peuvent affecter tous les troncs ou filets nerveux, mais plus spécialement peut-être celui du trijumeau et qui, à cause de leur caractère intermittent et du soulagement apporté par la quinine, ont été considérées comme des « formes larvées » du paludisme. Comme le fait

1. A. Laveran, *Traité du paludisme*, 2e édit., p. 292.

remarquer A. Laveran, « il ne suffit pas qu'une névralgie ait le caractère intermittent ni même qu'elle disparaisse après l'administration de la quinine, pour qu'on soit autorisé à dire qu'il s'agit d'une fièvre larvée ». La question est encore plus complexe quand il s'agit de *polynévrite*. L'étude de la polynévrite palustre a été faite en particulier par Catrin (1895), Métin, Jourdan (1897), Sacquépée et Dopter (1900). Ici encore, il est probable que dans bien des cas, au paludisme s'associe l'intoxication alcoolique.

On a signalé aussi des *myélites*, soit sous forme transitoire, soit sous la forme du tabes, de la sclérose en plaques (Spiller), du syndrome de Parkinson (?), etc.; enfin les lésions des *centres encéphaliques* : aphasie (Boisseau, Plehn), hémiplégies transitoires ou durables (Griesinger, Moscato, Lapponi, Laveran). Il est difficile d'attribuer uniformément à la malaria les lésions définitives et la syphilis ignorée est dans ces cas plus ordinairement en cause. Seuls les accidents transitoires survenant dans l'accès pernicieux ou dans l'accès intermittent simple, satisfont davantage l'esprit en raison de la gêne circulatoire, des embolies capillaires des centres nerveux et des troubles d'origine toxique. Dans le même ordre d'idées, on doit signaler les troubles de la vision, transitoires eux aussi, produits par des hémorrhagies rétiniennes qu'on rencontre parfois chez les paludéens anémiques (Bassère).

En ce qui concerne les *complications mentales* : névroses, psychonévroses et psychoses, il semble bien que pour elles encore la malaria joue moins le rôle de cause efficiente, que celui de cause favorisante. Un accès intermittent peut favoriser la manifestation hystérique ou comitiale chez un hystérique ou un épileptique, mais il ne la crée pas. La question est plus complexe en ce qui concerne les manifestations délirantes. Après Regis, Hesnard a récemment décrit le délire paludéen et a établi les bases de son diagnostic avec le délire alcoolique. Comme il le dit, l'existence réelle du paludisme, constatée par la présence de Plasmodium, n'implique pas forcément que le syndrome délirant soit toujours paludique. Dans certains cas, la poussée paludique coïncide avec le délire, qui peut être d'autre nature (délire urémique, excitation maniaque, etc.). Dans d'autres, l'accès palustre joue le rôle de cause occasionnelle d'un délire associé, éthylique et paludique, par exemple. Enfin dans d'autres cas, le délire est de nature réellement palustre.

Au point de vue psychopathique, il se présente surtout comme un état de confusion mentale avec asthénie, obtusion psychique, automatisme, apathie affective et émotionnelle, pauvreté et monotonie des idées délirantes.

B) **Associations morbides du paludisme.** — Les principales associations du paludisme sont : paludisme et fièvre typhoïde ou typho-malaria; paludisme et pneumonie; enfin, quelques autres plus rares encore ou de moindre importance : paludisme et tuberculose, syphilis, érysipèle, variole, etc.

1° **Typho-malaria ou fièvre typho-palustre.** — Les premiers médecins militaires français qui purent étudier la pathologie de l'Algérie : Maillot (1836), L. Laveran (1840), F. Jacquot (1854), Frison (1867) furent frappés de l'existence d'un syndrome spécial caractérisé par une fièvre continue, avec

tachycardie, troubles gastro-intestinaux, phénomènes nerveux graves, différant du paludisme pur par l'inefficacité du traitement quinique, et de la fièvre typhoïde pure par l'inconstance des lésions folliculaires de l'intestin. Elle fut dénommée « fièvre typho-palustre ». Elle a été signalée dans un grand nombre de régions paludéennes : en Algérie-Tunisie (Kelsch et Kiener, Sézary, Marvaud, Gancel, etc.); dans l'Inde, en Cochinchine, à la Guyane et aux Antilles; pendant la guerre des Balkans de 1877; pendant

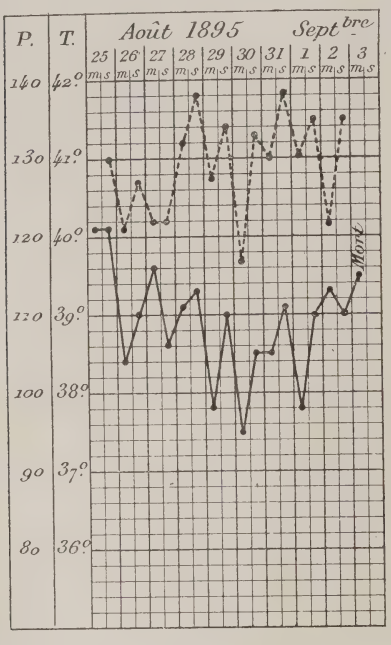


Fig. 54. — *Typho-malaria.* — Paludisme contracté à Madagascar. Évacuation sur Alger, fin août 1895. Infection mixte par B. d'Eberth et P. præcox. (H. Vincent.)

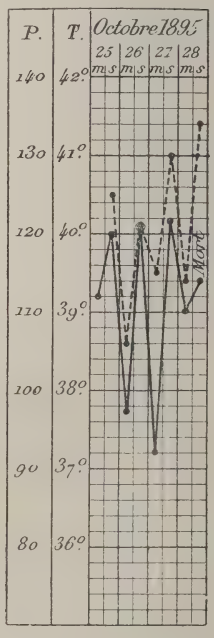


Fig. 55. — *Fièvre coli-malarienne.* — Paludisme contracté à Madagascar. Évacuation sur Alger, fin octobre 1895. Infection mixte à coli-bacille et à P. præcox. (H. Vincent.)

la guerre de Sécession par Woodward; parmi les paludéens venus de Madagascar (H. Vincent, 1895).

La typho-malaria est exceptionnelle, dans les pays civilisés et en temps de paix; elle l'est moins dans les armées opérant dans les pays palustres. Trois causes favorisantes essentielles sont, en effet, nécessaires, qui ne sont pour ainsi dire plus réunies aujourd'hui : *l'absence ou l'insuffisance de traitement quinique, le surmenage, la misère physiologique.*

Cliniquement, la typho-malaria se présente comme un état infectieux survenant assez brusquement chez des malades récemment et profondément impaludés, insuffisamment traités par la quinine et précédemment surmenés. La fièvre est continue, assez irrégulière, parfois du type inverse; elle est même quelquefois absente. Le pouls est très affaibli, rapide, dicrote. Il y a de la dyspnée dans les cas sévères. Les phénomènes nerveux sont constants : affaissement, stupeur, carphologie; la langue est sèche et fuligi-

neuse; les vomissements bilieux fréquents, la diarrhée parfois profuse; l'albuminurie est de règle. Les taches rosées sont plus souvent présentes qu'absentes. La mort termine la maladie dans la moitié des cas. Le foie, la

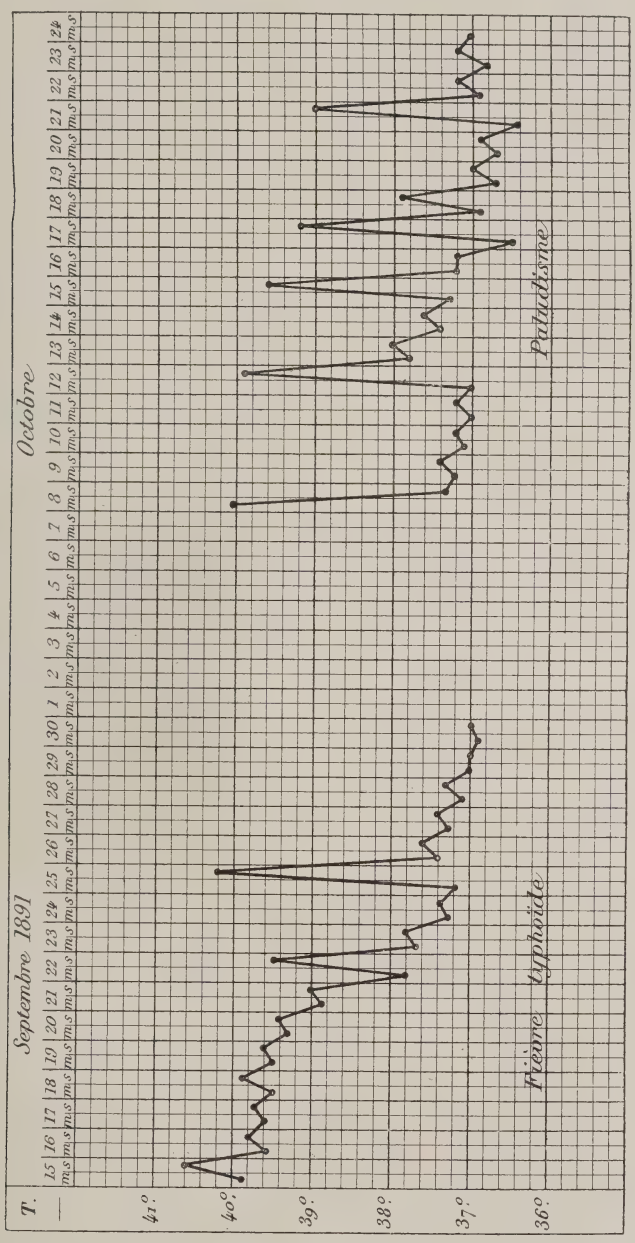


Fig. 56. — Paludisme survenu dans la convalescence d'une fièvre typhoïde. (H. Vincent, 1891.)

rate, les reins, montrent une infiltration considérable de pigment malarique. Les lésions intestinales typhoïdiques sont à peu près constantes.

Dans ce tableau clinique, l'hypertrophie de la rate, ainsi que les phéno-

mènes nerveux, peuvent être rattachés aussi bien au paludisme qu'à la dothiénenthérie; mais la pigmentation de la peau et la sidérose viscérale témoignent de l'infection palustre, tandis que les lésions intestinales, la diarrhée et les troubles cardiaques ressortissent plus spécialement à la typhoïde.

Les recherches hématologiques et bactériologiques confirment les données symptomatiques. Elles montrent d'abord la présence de l'hématozoaire. Le Plasmodium est le plus souvent rare dans le sang; parfois même on ne l'y trouve pas; mais cette rareté est compensée par son abondance dans la rate, comme en témoignent les examens de frottis de cet organe. C'est surtout à P. præcox que l'on a affaire; mais on trouve aussi les grandes plasmodes de P. vivax. Enfin, dans l'organisme et en particulier dans la rate, la culture décèle le bacille d'Eberth (H. Vincent).

La coexistence des deux germes spécifiques, l'un de la malaria, l'autre de la dothiénentérie, est donc certaine. Le terme de typho-malaria est parfaitement légitime. La typho-malaria est donc *une infection hybride relevant de l'évolution parallèle et simultanée chez le même individu, de deux germes pathogènes très communs : le bacille d'Eberth et l'hématozoaire. C'est une fièvre typhoïde greffée sur un paludisme grave persistant.* C'est encore, si l'on veut, une dothiénentérie survenant chez un cachectique palustre.

La même symptomatologie que nous venons de décrire se manifeste dans certains cas où les lésions ulcéreuses des plaques de Peyer font défaut, où on ne trouve que de la psorentérie, où il existe fréquemment, surtout si l'affection s'est un peu prolongée, des abcès localisés à la rate, aux reins, enfin où l'examen microscopique, au lieu du bacille d'Eberth, montre le *Bacillus coli communis*, à côté de l'hématozoaire.

Le terme de *fièvre coli-malarienne* ou *coli-malaria* est exactement applicable à cette entité nouvelle.

Ajoutons que les *bacilles paratyphiques* jouent ou peuvent jouer, de même, un rôle d'association analogue à celui du bacille d'Eberth ou du B. coli, dans le cours du paludisme grave. E. Job et L. Hirtzmann en ont récemment relaté quelques faits (1).

Les infections typho-palustres ainsi comprises sont à différencier :

1° Du paludisme à forme typhoïde, tel que nous en avons parlé et tel que A. Billet l'a décrit; le seul agent en cause est Plasmodium.

2° Du paludisme précédant une atteinte de fièvre typhoïde ou lui faisant suite, mais n'associant aucunement ses effets à ceux de la dothiénentérie. Ces cas sont assez fréquemment observés. Le paludisme cesse ses manifestations quand la dothiénentérie commence : et ne les reprend qu'après la guérison. Il n'y a pas addition des deux agents pathogènes. La quinisation bien établie en évitant au malade la cachexie palustre, lui a évité du même coup la typho-malaria.

2° **Paludisme et dysentérie.** — L'association du paludisme et de la dysentérie a séduit l'esprit des anciens au point qu'ils ont décrit une dysentérie palustre, une dysentérie intermittente, une fièvre pernicieuse dysentérique.

1. E. Job et L. Hirtzmann. Paludisme et Infections typhoïdes. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juin 1919, n° 19, p. 581.)

Maillot, le premier, a fait justice de cette erreur en démontrant l'indépendance de ces deux affections. A. Laveran l'a également rappelé : « La dysenterie et le paludisme sont des maladies absolument distinctes, mais qui coexistent souvent chez les mêmes sujets dans les pays chauds et qui exercent l'une sur l'autre une influence incontestable » (1). On observe parfois chez des paludéens, atteints surtout de paludisme tropical et avoisinant la cachexie, une diarrhée profuse, provoquant jusqu'à 20 à 25 selles par jour, fétides, liquides, et se recouvrant, à la surface, d'une couche muqueuse de teinte verte, et qui passe rapidement à la fermentation acide. Cette affection qui répond à la diarrhée chronique des pays chauds de Le Dantec, n'est pas à proprement parler dysentérique, mais tout au plus « dysentériforme » et n'est nullement propre au paludisme. Le mucus vert qui la caractérise « est simplement l'expression d'une inflammation catarrhale légère de la muqueuse ilio-cæcale, sous l'influence d'une flore bactérienne variée et peu agressive qui n'altère que superficiellement cette muqueuse » (J. Grall). Parfois le régime lacté institué chez ces malades provoque et entretient la diarrhée au lieu de l'arrêter. On peut enfin voir survenir chez un paludéen la dysenterie amibienne compliquée d'hépatite suppurée.

3° **Paludisme et pneumonie**. — Comme pour la dysenterie, les auteurs anciens ont décrit une pneumonie palustre, une fièvre pernicieuse pneumonique. Mais ici encore il y a abus de langage; la pneumonie est due au pneumocoque; pendant le cours de la maladie, l'hématozoaire disparaît du sang périphérique (A. Laveran). La malaria prépare seulement le terrain à la pneumonie. Aussi celle-ci s'observe-t-elle surtout chez les cachectiques palustres et présente-t-elle une exceptionnelle gravité.

4° **Autres affections.** — Les mêmes considérations sont valables pour toutes les autres maladies infectieuses qui sont susceptibles de se développer : tuberculose, érysipèle, variole, typhus exanthématique ou récurrent, etc. Pour toutes, il y a, à l'égard de la malaria, beaucoup plus souvent succession qu'association véritable. Le rôle de la malaria est avant tout d'augmenter la réceptivité du malade et la gravité de la maladie nouvelle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'hématozoaire du paludisme est un parasite du *sang* et plus spécialement du globule rouge. Il est dès lors intéressant de connaître les lésions qu'il y détermine et de les énumérer en premier lieu. Au sang se rattachent naturellement les organes hématopoiétiques et spécialement, dans le paludisme, la *rate* qui y joue un rôle des plus importants; nous étudierons ces organes après le sang. Nous continuerons par les autres organes du corps, *foie*, *tube digestif*, etc.

A) **Sang.** — L'étude du sang dans le paludisme peut et doit se faire pendant la vie; après la mort ses altérations sont trop rapides. Cette étude constitue donc un intermédiaire entre la clinique et l'anatomie pathologique proprement dite.

1. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 334.

1° **Globules rouges.** — L'infection malarique est essentiellement une infection du globule rouge. Le *nombre* des hématies qui sont atteintes dans un accès palustre, et *a fortiori* dans plusieurs accès intermittents ou subintrants, peut être énorme. Après un ou deux accès palustres, le taux des hématies baisse de 5 à 10 p. 100 de la normale et descend par conséquent de 5 millions à 4500000. Le paludisme est donc par excellence une affection hypoglobulisante. Cependant, grâce sans doute à la thérapeutique quinique, grâce aussi à la régénération rapide des hématies par la moelle osseuse, l'hypoglobulie extrême, inférieure à 1 million, comme on la voit dans le syndrome de Biermer, est rare dans la malaria ; quand on l'observe c'est généralement dans le cas de cachexie profonde.

L'abaissement de l'*hémoglobine* est toujours plus considérable que l'hypoglobulie. L'hémoglobine peut tomber à 20, 30 et 50 p. 100 du taux normal. C'est sa destruction qui est l'origine du pigment mélanique.

La conséquence de cet abaissement considérable de l'hémoglobine est un abaissement proportionnel de la *valeur globulaire*, dont le taux est toujours inférieur à l'unité et varie généralement entre 0,9 et 0,4. Tous ces faits relatifs à l'hémoglobine sont surtout observés dans le paludisme aigu grave et dans la cachexie palustre. L'anisocytose et la poïkylocytose sont rares et atténuées; la polychromasie et les granulations basophiles sont monnaie courante dans le sang paludéen, sans montrer toutefois l'importance qu'elles ont dans d'autres maladies, le saturnisme en particulier. On les observe aussi bien dans le paludisme bénin que dans le paludisme grave, chronique et cachectisant; la variété de paludisme, tierce, quarte ou tropical ne joue aucun rôle; la quinisation n'a aucune action sur leur production; c'est surtout à la suite d'un ou de plusieurs accès qu'on les observe le mieux. Leur durée, dans la majorité des cas, est brève et suit de quelques jours seulement la chute définitive de la fièvre. Il est exceptionnel que ces hématies altérées contiennent des schizontes.

Les *hématies granuleuses* se trouvent dans le sang paludéen en proportion supérieure à la normale, et parfois très considérable. Sacquépée (1908), dans ses recherches sur l'ictère hémolytique des paludéens, a relevé leur présence dans la proportion de 7 p. 100; Sabrazès (1910) dans le paludisme aigu et grave a trouvé 3 p. 100, 6 à 10 p. 100 et 23 p. 100 à la fin d'un accès fébrile. Personnellement nous n'avons jamais observé plus de 10 p. 100.

Les *restes nucléaires* sont fréquents dans le sang paludéen. Toutes les formes de paludisme les montrent : tierce, double-tierce, tropical. Dans ces cas on les observe surtout le lendemain d'un accès. Dans la cachexie palustre, on les observe au moment où, sous l'action de la quinine et du repos, commence le relèvement de l'état général. Ils sont alors assez nombreux. Ils semblent rares dans l'accès pernicieux. Quoique moins souvent observés, les *normoblastes* accompagnent presque toujours les restes nucléaires. Quant aux mégaloblastes, leur observation est rare dans le sang paludéen et coïncide avec les états cachectiques accompagnés de forte anémie, consécutifs à un paludisme invétéré : même dans ces cas ils sont peu nombreux.

Les hématoblastes sont généralement diminués de nombre, leur dimen-

sion est souvent agrandie, les accès fébriles sont en général suivis d'une « crise hématoblastique ».

En résumé, le paludisme entraîne sur les globules rouges une anémie simple, plastique, rarement pernicieuse : la réalisation de l'anémie de Biermer doit être tenue pour exceptionnelle ; le sang témoigne d'une régénération rapide dont les symptômes principaux sont : la polychromasie et les granulations basophiles, les normoblastes et les corps de Jolly.

2° **Globules blancs.** — Le *nombre* des globules blancs est généralement diminué dans le paludisme. Cette leucopénie est connue depuis longtemps. En France les premiers travaux de Kelsch (1876) et de H. Vincent (1897) l'ont rendue classique. H. Vincent, puis A. Billet (1901) en ont montré les variations au cours de l'accès intermittent et des différentes phases du cycle évolutif des Plasmodiums. La leucopénie est manifeste en dehors des accès aigus, c'est-à-dire pendant toute la période de maturation des schizontes. Puis brusquement, au début de l'accès fébrile, pendant le frisson, le taux des leucocytes remonte. Cette hyperleucocytose légère n'a qu'une durée très brève. Elle répond à la déhiscence et à la mise en liberté, dans le sang, des mérozoïtes. Elle ne se maintient que quelques instants et fait place à la leucopénie habituelle.

L'étude de la *formule leucocytaire* éclaire cette leucopénie générale. Cette formule se traduit par une mononucléose et avant tout par une lymphocytose. H. Vincent, puis A. Billet l'ont depuis longtemps établi. Il est à remarquer que le pourcentage des lymphocytes est toujours élevé et ne descend guère au-dessous de 30 pour 100. Le pourcentage des lymphocytes peut être notablement plus élevé que 30 pour 100, il atteint souvent 40, 50 et même 70 pour 100. Ces chiffres s'observent en même temps que la leucopénie très accentuée qui caractérise l'intervalle des accès pyrétiques.

Les polynucléaires éosinophiles sont très diminués et le plus souvent même absents.

Les grands mononucléaires-types de transition ou grands-monocytes méritent une mention spéciale. Leur pourcentage est toujours augmenté pendant les accès fébriles, pendant les périodes apyrétiques qui les séparent, enfin après l'ingestion de la quinine : il n'est pas rare de voir les monocytes atteindre alors 15 à 20 pour 100 et jusqu'à 25 pour 100 (Rieux). Certains d'entre eux sont creusés de vacuoles. D'autres contiennent des inclusions protoplasmiques. Les plus fréquentes sont les grains de pigment mélanique. *Les globules mélanifères sont en effet spéciaux au paludisme*, et leur nombre est particulièrement grand au cours de la cachexie palustre et surtout des accès pernicieux ; dans ces derniers cas, le nombre des monocytes pigmentés peut être supérieur à celui des monocytes ordinaires. Le pigment soit noir, soit sépia, est réparti en leur cytoplasme sous l'aspect de grains généralement fins, peu nombreux, de dimensions inégales, parfois même en petit amas (fig. 57). Enfin certains mononucléaires mélanifères sont pourvus de vacuoles protoplasmiques. Tous ces faits démontrent ce qu'on sait depuis longtemps, que les grands mononucléaires jouent dans le paludisme un rôle important de macrophagocytose.

Outre le pigment mélanique on peut encore trouver dans le cytoplasme

des grands mononucléaires, des débris globulaires, des restes nucléaires, enfin des restes d'hématozoaires. Mais cette dernière constatation est rare dans le sang circulant. H. Vincent (1897) a observé quelques mononucléaires contenant en leur protoplasma des Plasmodium encore vivants, comme en témoignait la mobilité de leurs granulations pigmentaires après plusieurs heures.

Il reste à citer les cellules d'irritation de Turck ou plasmocytes très fréquemment observés, dans toutes les formes de paludisme, surtout à la période d'apyrexie, et généralement dans la proportion de 1 à 2 pour 100 leucocytes.

En résumé, le paludisme agit sur les leucocytes par la diminution du chiffre global des polynucléaires; on constate assez souvent une légère réaction myélocytaire. De ce fait, le pourcentage des lymphocytes est

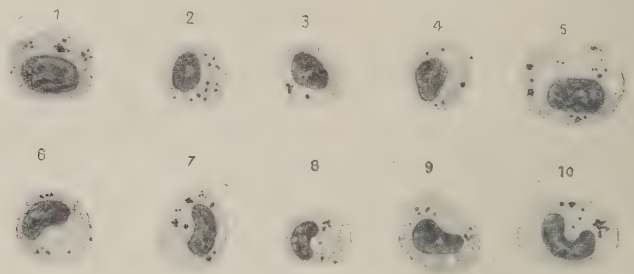


Fig. 57. — *Quelques aspects de grands monocytes mélanifères du sang paludéen.* — 1 à 5, grands mononucléaires à noyau oval; 6 à 10, grands mononucléaires à noyau incurvé ou réniforme, se rapprochant du type de transition; 5 et 9, grands monocytes mélanifères à protoplasme vacuolaire.

augmenté, la formule leucocytaire est dès lors une lymphocytose, ou mieux, si on y comprend l'augmentation des grands mononucléaires, une *monocytose*; cette monocytose est un bon symptôme de paludisme, tout au moins latent, permettant de présumer des accès à venir. Elle le devient encore plus si le sang contient des globules blancs mélanifères.

3° **Plasma.** — L'étude des qualités du plasma sanguin et du sérum dans la malaria a été très peu poussée jusqu'ici. Le seul faisceau de faits un peu important est celui qui a trait à la recherche des hémolysines du sérum concurremment avec l'étude de la résistance globulaire. L'étude des hémolysines a surtout été faite par de Blasi qui a trouvé dans la moitié des cas une action hémolytique du sérum de paludéens, action qui n'est modifiée ni par la courbe thermique, ni par la quinisation, ni par l'ancienneté de la maladie.

Quant à la résistance globulaire, certaines recherches tendent à démontrer qu'elle peut être diminuée dans le paludisme. Sacquépée (1907) a observé de la diminution de la résistance globulaire dans deux cas d'ictère chez les paludéens; il s'agissait dès lors d'ictère hémolytique. Cela n'implique nullement que tout ictère chez un paludéen soit de nature hémolytique (Rieux). Enfin Crespin et Béguet (1912) étudiant la courbe de l'hémolyse dans le paludisme avec accès intermittent ont trouvé une dimi-

nution générale de la résistance globulaire; mais au moment de l'accès même, la résistance augmente pour diminuer davantage avec la chute thermique. « L'accès se solde donc par une fragilité plus considérable des hématies. » Il nous a paru dans des observations restreintes, il est vrai, que cette résistance globulaire était peu modifiée et qu'elle augmente seulement aussitôt après l'accès (H. Vincent).

4° **Mélanémie**. — Son histoire a été faite au complet par A. Laveran(1).

Le pigment malarique se présente sous la forme de grains noirâtres, sépia ou rouge foncé, de dimension variable selon les lieux où on l'observe. On l'a décrit dans les diverses formes de Plasmodium et dans les leucocytes mélanifères du sang.

Mais c'est surtout dans les organes profonds et particulièrement dans la rate, le foie et la moelle osseuse qu'on rencontre ce pigment en abondance, soit dans les leucocytes au milieu des capillaires sanguins, soit dans les cellules conjonctives et transformées en macrophages, soit enfin à l'état libre dans le tissu conjonctif fibreux.

Ce pigment malarique, d'origine plasmodiale, ne doit pas être confondu avec le *pigment ocre*, qu'on rencontre au sein des tissus, en amas plus ou moins considérables, et à la suite des maladies les plus diverses : diabète bronzé, intoxications, néoplasies, paludisme aussi; ce pigment ocre, d'origine hémoglobique, est un hydrate ferrique et donne par conséquent les réactions du fer.

Le pigment malarique ne les présente pas. Des coupes le contenant ne donnent pas la réaction du ferrocyanure de potassium : « le pigment palustre diffère donc des autres pigments qui dérivent du sang » (Laveran). Il est à peu près certain cependant qu'il est formé aux dépens de l'hémoglobine de l'hématie. Récemment (1911) Brown a admis qu'il se comportait au point de vue micro-chimique différemment de la mélanine, qu'il se comporte spectroscopiquement comme l'hématine et qu'il proviendrait vraisemblablement de l'action d'une enzyme protéolytique de Plasmodium sur l'hémoglobine, action par laquelle l'hématine est décomposée et précipitée.

Quoi qu'il en soit, le pigment de la malaria doit être tenu, comme l'a démontré Kelsch, pour *spécifique* de cette infection.

B) **Organes sanguiformateurs**. — Dans le paludisme en général, aigu et chronique, la *moelle osseuse* accuse son activité par son aspect *rouge*. Microscopiquement, on y trouve les témoins d'une réaction plastique plus ou moins intense : normoblastes et normocytes, parfois mégaloblastes, enfin myélocytes et polynucléaires granuleux. On y rencontre aussi des leucocytes mélanifères, en particulier dans l'accès pernicieux et des hématozoaires. Ceux-ci sont avant tout des schizontes et des gamètes de P. præcox, dont nous avons dit le rôle dans le paludisme grave.

L'hypertrophie de la *rate* est une des constantes du paludisme. Elle est peu considérable dans l'accès pernicieux; son poids oscille autour de 500 gr.; sa capsule est lisse, mince, son parenchyme est mou, friable comme celle des rates infectieuses, et de teinte « chocolat à l'eau » (Mail-

1. A. Laveran. *Traité du Paludisme*, p. 551 et suiv.

lot). La rate est dure et scléreuse, brune dans le paludisme chronique; la capsule est épaissie et fibreuse, montrant parfois de la périsplénite et des adhérences au péritoine pariétal; son poids varie entre 700 et 1000 gr. : il atteint rarement 2 et 3 kg; il ne parvient qu'exceptionnellement au poids extrême de 7 kg et même davantage de la myéloleucémie.

Histologiquement, la rate du paludisme aigu (accès pernicieux) a un aspect très spécial qu'on ne rencontre pas dans d'autres affections : la congestion de l'organe est intense. Cependant la configuration habituelle en est conservée. Enfin ce qui frappe, même à un faible grossissement, c'est la pigmentation intense de l'organe et en particulier de la pulpe. Les deux pigments que nous avons décrits, pigment mélanique et pigment ocre, y

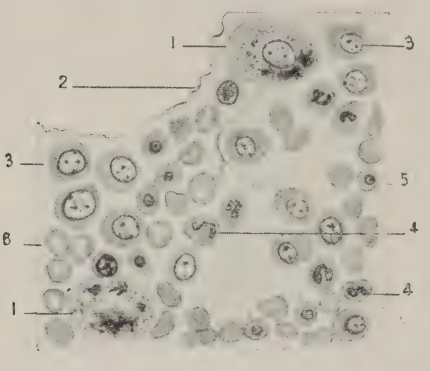


Fig. 58. — *Coupe de moelle osseuse dans l'accès pernicieux.* — Cette coupe colorée à l'hématéine-éosine ne montre pas d'hématozoaire. 1, grande cellule mélanifère; 2, vésicule adipeuse; 3, myélocyte; 4, polynucléaire; 5, normoblaste.

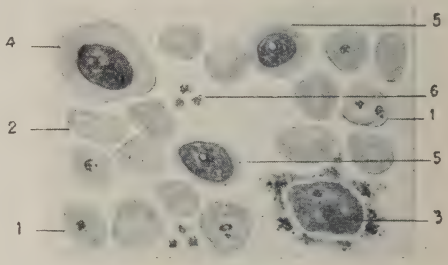


Fig. 59. — *Frottis de rate dans l'accès pernicieux.* Coloration au Giemsa. — 1, hématie contenant un schizonte de P. præcox, un peu altéré; 2, hématie normale; 3, grande cellule macrophage mélanifère; 4, cellule conjonctive du type plasmazelle; 5, cellule conjonctive du type lymphocyte; 6, hématoblastes.

interviennent; le premier est pour ainsi dire exclusivement intracellulaire; il bourre le protoplasma des cellules macrophages, au point de faire disparaître le noyau : ces cellules sont particulièrement abondantes dans la pulpe, très rares, au contraire, dans le follicule. Le pigment ocre est, au contraire, libre et se trouve réparti soit sous forme de petits amas, soit sous forme de blocs assez volumineux de coloration verdâtre, à la fois dans la région pulpaire et dans les corpuscules. Ajoutons que les branches de la veine splénique sont remplies de cellules mélanifères.

Les frottis de pulpe splénique fournissent les mêmes renseignements. C'est surtout sur eux qu'on peut par une coloration appropriée (Giemsa) reconnaître, en quantité parfois colossale, les schizontes et les gamètes de P. præcox.

Dans le paludisme chronique, au stade désigné par Kelsch et Kiener[1] sous le nom d' « hyperhémie phlegmasique » les lésions de la rate ne diffèrent pas très sensiblement de celles du paludisme aigu. Toutefois la

1. Kelsch et Kiener. *Maladies des pays chauds.* Paludisme aigu et chronique, cachexie palustre.

congestion est encore plus grande, la tendance aux hémorrhagies intra-spléniques plus marquée, la sclérose pulpaire commençante.

Celle-ci se retrouve au complet dans la cachexie palustre. Le tableau histologique réalisé est alors celui de la sclérose liénale avec ses inégalités. Certaines zones restent telles que nous venons de le décrire; d'autres sont hémorrhagiques; d'autres enfin ont subi la transformation scléreuse qui épaissit la capsule, la paroi des artères, et les cordons de Billroth. Le pigment mélanique occupe certaines de ces zones scléreuses, et dans les parties moins altérées, les cellules spléniques.

C) **Foie**. — L'hypertrophie du foie est à peu près constante dans toutes

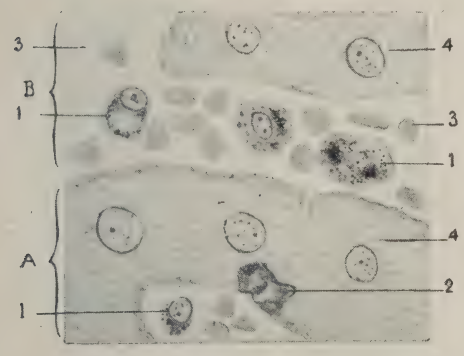


Fig. 60. — *Coupe du foie, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine, ne montrant pas d'hématozoaire. — A, cellules hépatiques; B, capillaire sanguin; 1, grand monocyte mélanifère; 2, bloc de pigment ocre; 3, hématie normale; 4, cellule hépatique.

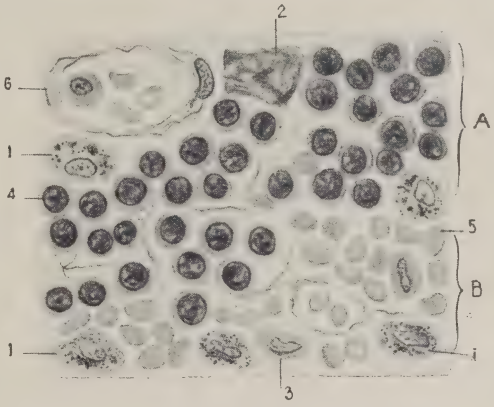


Fig. 61. — *Coupe de rate, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine; les parasites ne sont pas visibles. — A, région limite en corpuscule de Malpighi; B, région pulpaire au contact de la précédente; 1, cellule macrophage mélanifère; 2, bloc de pigment ocre; 3, cellule conjonctive de la région pulpaire; 4, lymphocyte de la région corpusculaire; 5, hématie normale; 6, artère malpighienne.

les formes; mais elle est toujours proportionnellement inférieure à celle de la rate. Son poids oscille autour de 2000 gr. dans le paludisme aigu, mais dépasse ce chiffre dans la malaria chronique, avec ou sans cachexie. Sa coloration varie selon la quantité de pigment retenu, et selon la proportion de bile. La vésicule biliaire est généralement remplie de bile épaisse et foncée. La périhépatite est rare. Les altérations de la glande sont peu marquées dans le paludisme aigu (accès pernicieux); la turgescence sanguine est nette : les capillaires sont élargis et contiennent, en dehors des hématies, un grand nombre de leucocytes mélanifères. Ceux-ci se retrouvent dans les veines sushépatiques, les veines portes, les artères. Les cellules hépatiques en état d'hyperplasie contiennent du pigment ocre, en amas plus ou moins considérables, de couleur jaune ou verdâtre; enfin le tissu conjonctif portal présente une infiltration de cellules inflammatoires, de cellules mélanifères et de pigment ocre.

Dans le paludisme chronique avec cachexie, deux faits dominent l'histo-

logie pathologique du foie, c'est d'abord l'accumulation du pigment dans les cellules hépatiques, en particulier à la périphérie des lobules, autour de l'espace porte; c'est ensuite la production d'une cirrhose périportale plus ou moins marquée, au milieu de laquelle s'accumule le pigment et qui, contrairement à la cirrhose alcoolique, est peu productive de néocanalicules biliaires.

D) **Reins**. — Les reins participent au processus paludéen aigu ou chronique. Dans l'accès pernicieux aigu, leur volume est modifié; leur couleur varie du rouge sombre au jaune clair, selon l'état d'anémie. Microscopiquement les altérations principales consistent dans l'infiltration diffuse de la substance corticale par les pigments; dans les glomérules un peu gonflés

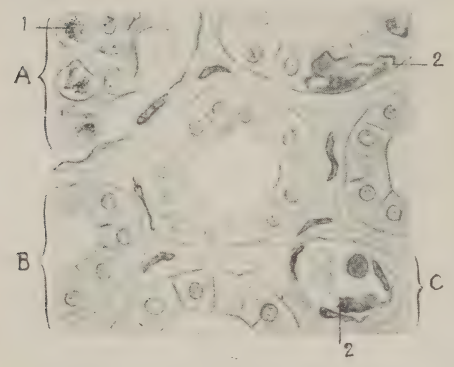


Fig. 62. — *Coupe de rein, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine, ne montrant pas d'hématozoaire. — A, portion de glomérules de Malpighi; B, région des tubes contournés; 1, grands monocytes mélanifères des capillaires du glomérule; 2, bloc de pigment ocre.

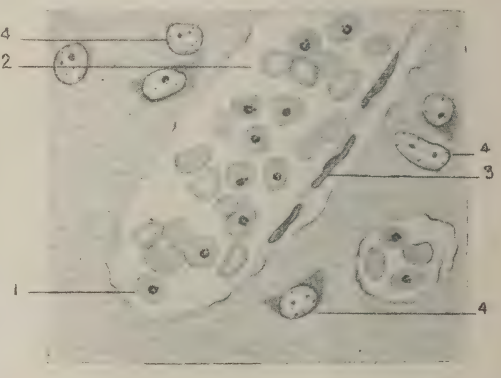


Fig. 63. — *Coupe de cerveau* (voisinage de la corticalité) *dans l'accès pernicieux:* — 1, hématie parasitée par un schizonte de P. præcox; 2, hématie normale; 3, paroi du vaisseau sanguin; 4, cellules nerveuses au milieu du tissu cérébral.

on trouve des cellules mélanifères situées au milieu du bouquet vasculaire, et parfois, surtout en bordure de la capsule, des blocs de pigment libre. Ceux-ci se retrouvent dans le tissu conjonctif intertubulaire, dans l'épithélium et même dans la lumière des tubes contournés; les cellules de ces tubes sont parfois en état de dégénérescence hyaline. Enfin les vaisseaux contiennent du pigment noir dans leur lumière et, dans l'adventice, du pigment ocre.

La cachexie palustre entraîne une sclérose plus ou moins accentuée des reins, dont le poids est cependant à peu près normal. En dehors de la sclérose diffuse, interlobulaire et sous-capsulaire, et de l'atrophie plus ou moins marquée des glomérules, le fait histologique saillant est l'infiltration des cellules des tubes contournés par de grosses granulations jaunes ou brunes; la chute de certaines de ces cellules pigmentées dans la lumière du tube donne, sous le microscope, la coupe de cylindres pigmentés. Cette pigmentation peut être diffuse, et donne alors aux reins une teinte acajou généralisée; elle est parfois localisée en certains points qui tranchent alors sur le reste, communiquant aux reins l'aspect tacheté.

E) **Centres nerveux.** — Les centres nerveux ne sont guère intéressés par le paludisme que dans la forme aiguë, l'accès pernicieux. Macroscopiquement on rencontre une congestion et un œdème pie-mériens plus ou moins considérables et, au-dessous de la pie-mère, une coloration grise ou violacée, « hortensia » des circonvolutions. Sous le microscope, ce qui frappe avant tout c'est : 1° l'infiltration des cellules endothéliales des capillaires et de la gaine lymphatique périvasculaire, dans la pie-mère comme à l'intérieur de la substance nerveuse, par des granulations mélaniques; 2° d'abondants leucocytes mélanifères dans l'intérieur des artérioles, au point qu'ils obstruent leur calibre à la manière de véritables thrombus blancs; 3° enfin dans les capillaires une abondance extrême de schizontes de P. præcox parasitant les globules rouges; il en existe presque autant parfois que d'hématies; cette abondance est surtout remarquable dans les formes cérébrales (comateuses, délirantes, apoplectiques) des accès pernicieux.

F) **Tube digestif.** — Le tube digestif est rarement très altéré dans le paludisme. Cependant dans certaines formes de paludisme pernicieux (accès cholériformes, ou gastralgiques, ou algides) on a noté l'infiltration pigmentaire de la muqueuse au-dessous de l'épithélium de revêtement et aussi dans les glandes de Lieberkuhn, une congestion vive de certaines zones du tractus intestinal, et à leur niveau, l'abondance d'hématies parasitées par P. præcox. Dans les mêmes cas, il y a parfois de la péritonite diffuse, particulièrement développée au niveau de l'épiploon.

G) **Cœur.** — Le cœur offre surtout les caractères du cœur infectieux : mollesse, teinte feuille morte. Vallin a signalé la dégénérescence granulo graisseuse.

H) **Poumons.** — Enfin, du côté des poumons, le paludisme aigu réalise surtout la congestion hypostatique. Dans la cachexie palustre, quand l'organe est intéressé, c'est surtout par les complications pulmonaires que nous avons signalées, la pneumonie surtout.

DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Dans l'exposé qui précède, on s'est appliqué à faire ressortir la relation étroite qui lie l'étude clinique du paludisme et celle du Plasmodium, et on a démontré que la base du diagnostic de cette affection réside dans l'examen du sang et la recherche de l'agent pathogène. En conséquence, le diagnostic différentiel du paludisme, comprend :

1° les éléments de diagnostic *clinique* de la maladie;

2° les éléments de diagnostic *hématologique*, savoir la recherche de l'hématozoaire, qui donne un diagnostic de certitude.

A) **Diagnostic clinique.** — On a décrit, dans un chapitre spécial, les caractéristiques cliniques du paludisme; ses accès fébriles avec les stades qui les accompagnent (frisson, chaleur, transpiration); la périodicité, régulière ou peu régulière, complète ou incomplète (selon les espèces plasmodiales) de ces accès, qui réalisent les types tierce, quarte, quotidien, rémit-

tent, pseudo-continu, quand la quinisation ne les arrête pas; enfin la concomitance constante de la splénomégalie plus ou moins accentuée, avec ou sans anémie.

Les anamnestiques fournis par l'interrogatoire du malade peuvent être utiles au diagnostic clinique. La cartographie du paludisme est aujourd'hui assez bien connue pour qu'un malade provenant d'un pays connu comme palustre puisse être au moins tenu pour suspect de malaria. La possibilité de l'infection palustre trouvera quelque appui si le malade a habité la campagne plutôt que la ville, les vallées plutôt que les montagnes, enfin, si l'observation est faite pendant la saison chaude.

Le diagnostic différentiel clinique du paludisme varie selon les formes cliniques qu'il est susceptible de revêtir. Nous devons donc envisager successivement le diagnostic différentiel :

1° du paludisme intermittent ;

2° du paludisme continu ou rémittent;

3° des accès pernicieux ;

4° du paludisme chronique ave cachexie.

1° **Paludisme à forme intermittente**. — Il s'agit ici des accès intermittents *vrais*, tierce, quarte, quotidien. Le paludisme n'est pas la seule affection qui soit capable de réaliser l'accès intermittent avec ses stades de frisson, de chaleur et de sueur. Le même syndrome peut s'observer chaque fois que l'organisme, et le système circulatoire en particulier, est envahi d'une manière brusque par des produits septiques organisés (microbes, parasites) ou non organisés (toxines).

La *fièvre éphémère*, parfois désignée par le terme impropre « d'accès grippal », est une de ces manifestations cliniques. C'est une septicémie brève relevant d'infections très diverses parmi lesquelles, d'après Sacquépée, le M. tétragène. Contrairement à la majorité des accès palustres, l'accès éphémère reste unique et ne se reproduit pas ; il s'accompagne enfin souvent d'une angine aiguë plus ou moins prononcée, de coryza, de troubles digestifs, etc.... Il est souvent fonction de la tuberculose torpide ou latente et est alors éveillé par une cause occasionnelle variable (fatigue, émotion, indigestion, refroidissement, etc).

L'*accès uroseptique*, généralement à coli-bacille, a de grandes analogies avec l'accès paludéen ; mais ici les antécédents ou les accidents urinaires à point de départ cystique, prostatique ou rénal, ou d'origine opératoire (uréthrotomie), sont généralement assez prononcés pour éviter la confusion.

Certaines *affections du foie* peuvent également réaliser le même syndrome. Cette analogie a, du reste, donné lieu à l'expression de « fièvre intermittente hépatique » pour caractériser ces accès. Ce sont ; la cholécystite et plus souvent l'angiocholite ; c'est enfin l'hépatite suppurée. Les deux premières affections, s'accompagnant de douleurs hépatiques et d'ictère plus ou moins foncé et paroxystique, ne sont guère susceptibles d'égarer longtemps le diagnostic. Il n'en est peut-être pas de même de l'abcès hépatique dans sa forme latente surtout, d'autant que nombre de malades atteints de cette affection accusent dans leurs antécédents le paludisme. L'existence

antérieure et parfois même la persistance d'une dysenterie amibienne, la fièvre à caractère très irrégulier, les signes locaux, la polynucléose sanguine sont les principaux éléments du diagnostic différentiel clinique.

L'*endocardite ulcéreuse* ou *ulcéro-végétante*, survenant au cours d'une maladie infectieuse et le plus souvent greffée sur une endocardite ancienne rhumatismale, reproduit parfois la symptomatologie de l'accès intermittent ou subintrant du paludisme. Mais les troubles cardiaques dominent la scène et le diagnostic n'offre aucune difficulté réelle, quand il existe une lésion valvulaire nette.

Toutes les *septicémies*, les *pyohémies* peuvent se traduire par l'accès intermittent, la fièvre hectique. La porte d'entrée de l'infection, ses diverses localisations pleurales, pulmonaires, articulaires, méningées mettent sur la voie du diagnostic.

Celui-ci est cependant parfois difficile dans le cas de foyer pyoseptique latent et profond (abcès périnéphrétique, sous-diaphragmatique, etc.). Il est souvent nécessaire de s'aider du laboratoire ; l'incertitude se dissipe alors par l'hémoculture, la constatation de la polynucléose sanguine toujours accentuée, l'absence de l'hématozoaire enfin.

Certaines affections parasitaires sont justiciables de la même discussion. C'est au premier chef, le *typhus récurrent*. Jusqu'à ces dernières années, combien de cas de fièvre récurrente à spirilles ont été catalogués « paludisme » ! L'erreur a été et est encore fréquemment commise. Le diagnostic est d'autant plus important que la récurrente n'est pas justiciable de la quinine, qui aggrave plutôt la maladie. L'aspect plombé des malades, leur prostration, le type caractéristique des accès sont les principaux signes de différenciation clinique ; l'examen hématologique lève tous les doutes.

Citons enfin la *filariose*, dont la fièvre est irrégulière et qui ne s'accompagne pas d'hypertrophie splénique ; mais ici comme pour le typhus récurrent, c'est l'examen du sang qui tranche le débat.

2° **Paludisme à forme rémittente ou continue**. — Le diagnostic s'impose ici avec toutes les pyrexies du même type fébrile rémittent ou continu. Rappelons *qu'il prend une importance majeure en présence de paludisme primaire ou de première invasion*, particulièrement susceptible de revêtir l'allure clinique d'une fièvre subcontinue-rémittente ou d'un embarras gastrique fébrile. Nous pouvons donner la première place à la *fièvre typhoïde*. Avec la fièvre typhoïde vraie, la confusion ne semble pas devoir durer longtemps. Début insidieux, température progressivement ascendante, puis continue, avec rémission légère matinale, pouls relativement lent (80 à 90 à la minute), langue saburrale, diarrhée moyennement abondante, bronchite, céphalée, insomnie, épistaxis, ce tableau clinique du premier septénaire ne ressemble guère à celui du paludisme pseudo-continu, qui survient brusquement avec une fièvre rapidement élevée, toujours notablement rémittente à un certain moment du nycthémère, des vomissements alimentaires et bilieux, un pouls rapide, en concordance avec la température, un état d'apparence immédiatement grave.

La ressemblance est plus grande si le paludisme du type rémittent-continu s'accompagne de stupeur, de prostration et de diarrhée, prend, autre-

ment dit, l'aspect typhoïde. Mais, même ici, les fortes rémissions de la fièvre ne font pas défaut et la température revient rapidement à la normale, surtout si la quinine est administrée. Cette forme clinique spéciale est rare.

En revanche la confusion est la règle, si l'on a affaire à la typho-malaria, puisque, comme nous l'avons exposé, celle-ci n'est qu'une combinaison de fièvre typhoïde et de paludisme ou tout au moins une dothiénentérie se déclarant chez un paludéen non guéri et cachectique. Ajoutons seulement que le tableau clinique rappelle davantage celui de la typhoïde que celui du paludisme et que dans l'ensemble clinique la typhoïde tient incontestablement le premier plan.

Les considérations que nous venons de développer sont applicables aux maladies proches parentes de la fièvre typhoïde, à l'*embarras gastrique fébrile*, qui n'en est le plus souvent qu'une forme atténuée, aux *fièvres paratyphoïdes*, à la *colibacillose*.

La *fièvre méditerranéenne* ou *mélitococcie* est justiciable des mêmes considérations ; son diagnostic différentiel s'impose avant tout avec la dothiénentérie et non avec le paludisme, bien qu'on l'observe le plus souvent dans les contrées infectées de paludisme. Peut-être dans les formes brèves peut-elle induire en erreur et nécessiter les épreuves de laboratoire. Mais dans sa forme type, « ondulante », il est difficile de la confondre avec la malaria. La séro-réaction et surtout l'hémoculture donnent le diagnostic exact.

Il reste enfin à parler du *typhus exanthématique* qui se superpose géographiquement à bien des foyers malariques. Mais ici encore le type fébrile continu vrai, la stupeur profonde, l'exanthème pétéchial, l'injection des conjonctives, etc., si caractéristiques, mettent le clinicien sur la voie du diagnostic. Celui-ci sera aidé par la réaction d'agglutination de Weil-Félix.

5° **Accès pernicieux.** — La brusquerie, la gravité, le polymorphisme des accès pernicieux peuvent induire en erreur et écarter de leur diagnostic. L'accès délirant ou convulsif peut faire penser à un coup de chaleur, au delirium tremens, à la méningite. La forme algide peut faire croire à l'urémie ; la forme cholérique au choléra ; la forme bilieuse à l'ictère grave. Enfin l'accès comateux oblige à passer en revue toutes les affections susceptibles d'entraîner le coma : le diabète, l'urémie, l'inondation ventriculaire, etc. Il serait excessif d'envisager dans le détail tous ces diagnostics différentiels. En réalité deux ordres de faits sont à mettre au premier plan : d'abord l'existence d'antécédents paludéens certains, encore rapprochés, et surtout l'examen hématologique et la recherche du Plasmodium qui doivent toujours s'imposer.

4° **Cachexie palustre.** — La cachexie palustre est avant tout une anémie avec splénomégalie, dont l'allure chronique est traversée d'accès aigus intermittents ou continus.

Ces incidents aigus, joints aux antécédents palustres fournis par les malades et à l'aspect pâle des téguments, permettent le plus souvent le diagnostic clinique de la maladie ; l'examen du sang le confirme.

Faut-il discuter le diagnostic de la malaria avec le groupe des splénomégalies : splénomégalies avec anémie, du type Banti ou du type von Jack-Luzet, splénomégalies du Kala-azar, du typhus récurrent, splénomégalies

syphilitique, tuberculeuse, cirrhotique, etc. ? En pareil cas, la marche de l'affection, le caractère rythmé de la fièvre, les anamnestiques, la teinte spéciale du tégument, le séjour dans des pays palustres, plaident en faveur de l'infection par l'hématozoaire de Laveran. Il est évident que dans tous ces cas la différenciation clinique est insuffisante et que toute splénomégalie entraîne nécessairement l'examen cytologique et parasitologique du sang.

B) **Diagnostic hématologique ou de certitude**. — Toutes les considérations cliniques précédentes ne peuvent, en effet, fournir dans le diagnostic scientifique de la malaria que des présomptions sérieuses, sans doute, mais qui nécessitent la vérification microscopique. L'examen du sang et la recherche du Plasmodium apportent la certitude. Seuls, ils permettent en outre le diagnostic de la variété de paludisme. *C'est une vérité générale et qu'il importe de connaître et d'appliquer aussi bien en un pays indemne de malaria qu'en milieu exotique.* Dans tous les cas de doute clinique, la recherche — positive ou négative — de l'hématozoaire apporte donc le critère indispensable. Cette recherche microscopique doit parfois être faite avec patience et persévérance.

L'incertitude ne peut provenir que de la rareté du parasite dans le sang. Souvent, en effet, une quinisation antérieure, même à dose faible, a fait momentanément disparaître l'hématozoaire. Il suffit d'attendre pour le retrouver dans les examens ultérieurs.

Mais il importe de le reconnaître exactement.

Pour affirmer l'existence du Plasmodium à quelque espèce qu'il appartienne, on recherchera tous ses caractères morphologiques, le noyau, la vésicule périnucléaire et, si fin soit-il, comme dans les schizontes de P. præcox, l'anneau de cytoplasme basophile.

Quelles sont les causes possibles d'erreur pour un histologiste peu averti ?

Dans le *sang normal*, on ne peut confondre le Plasmodium avec un globule blanc. Dans le globule rouge normal, certains artéfacts peuvent induire en erreur; ce sont des sortes d'espaces incolores qu'une dessiccation ou une fixation mal faites peuvent déterminer. L'absence de contours précis, celle du grain rouge de chromatine et du protoplasma suffisent pour écarter toute possibilité d'erreur. Peut-être les globulins colorés par la méthode de Romanowsky pourraient-ils, à la rigueur, être confondus avec le Plasmodium. Certaines de ces plaquettes sont en effet intraglobulaires et ont la dimension de jeunes schizontes; d'autres extraglobulaires et volumineux ont parfois un aspect semi-lunaire et pourraient être pris pour des corps en croissant. Mais, dans l'un et l'autre cas, l'élément n'a pas la composition du Plasmodium; on n'y retrouve ni chromatine ni protoplasme différencié, ni pigment, mais seulement une masse granuleuse de coloration violacée et sans contours définis.

Dans *le sang pathologique*, pas plus que dans le sang normal, on ne peut confondre l'hématozoaire avec aucun leucocyte. En dehors des globulins dont nous venons de parler, seules certaines altérations des hématies peuvent induire en erreur : c'est d'abord la poïkylocytose qui en

déformant les hématies peut parfois leur donner l'aspect de petits croissants, mais leur centre ne contient pas la chromatine et le pigment de vrais gamètes semi-lunaires; c'est ensuite la polychromasie qui donne à l'hématie une teinte violacée diffuse; mais ici encore il n'existe pas à l'intérieur de l'élément, la chromatine nucléaire et le pigment caractéristiques de Plasmodium. Les hématies à granulations basophiles colorées au Giemsa peuvent être prises pour des hématies à grains de Schuffner ou de Maurer; mais les granulations basophiles sont bleues ou violettes, tandis que les grains de Schuffner ou de Maurer sont roses; enfin on ne trouve pas au milieu des granulations basophiles les éléments nucléaires et cytoplasmiques du plasmodium. La confusion est plus facile avec les restes nucléaires ou corps de Jolly inclus dans l'hématie, qui peut elle-même être en outre polychromatophile ou chargée de grains basophiles. Mais le reste nucléaire a les réactions de la chromatine du noyau de l'hématie nucléée, c'est-à-dire se colore en violet foncé par le Giemsa et non en rose comme le noyau de Plasmodium; il manque encore, si fin soit-il, le contour protoplasmique basophile de P. Quant à la confusion de P. avec les autres parasites du sang de l'homme, le trypanosome, le spirille de la récurrente, le Leishmania Donovani (hôte libre du sang ou inclus dans les grandes monocytes), les filaires enfin, nous ne pensons pas qu'elle puisse être faite en raison des différences morphologiques que présentent entre eux ces parasites.

La différenciation du P. dans le sang apparaît donc des plus faciles et il n'est nullement besoin d'être très exercé pour le reconnaître et l'affirmer quand il existe.

Ajoutons pour terminer que l'examen du sang paludéen fournit encore en dehors de la présence du Plasmodium, d'autres constatations en faveur de l'infection malarienne, savoir celle :

1° des monocytes mélanifères;

2° de la leucopénie avec lymphocytose.

PRONOSTIC DU PALUDISME

Rien n'est plus variable que le pronostic de l'infection paludéenne. Il diffère selon les *régions* palustres, selon les *conditions des individus* qui les occupent, selon les *formes cliniques* contractées, enfin selon le *traitement* plus ou moins actif suivi par le malade.

1° **Pronostic selon les régions.** — On peut affirmer d'une manière générale que le pronostic du paludisme s'aggrave d'autant plus qu'on se rapproche de l'équateur ou des régions tropicales. Généralement bénin dans les zones situées aux limites nord et sud de sa répartition géographique, le paludisme est au contraire souvent grave dans la zone équatoriale. La différence est dès lors très grande entre la malaria du Sénégal, du Cameroun, du Congo, de Madagascar, de l'Archipel de la Sonde, de Saïgon, de Panama et du Centre-Amérique, de la Guyane et des pays limitrophes d'une part, et entre la malaria du Nord-Afrique, du bassin méditerranéen, de la Perse, de l'Inde, de l'Australie, des États-Unis et du Brésil.

Dans chaque pays le pronostic du paludisme varie aussi selon les saisons. C'est ainsi que dans le Nord de l'Afrique la gravité de la malaria est plus grande dans le deuxième semestre de l'année que dans le premier.

2° **Pronostic selon les conditions des individus.** — Les populations autochtones des pays à malaria ont toujours subi d'une manière profonde et grave l'atteinte du paludisme. Le fait s'explique par les réinoculations plus ou moins nombreuses auxquelles ces populations sont exposées et par l'absence ou l'état incomplet d'immunité congénitale ou acquise contre la maladie. Cette gravité s'applique à tous les pays palustres, aussi bien ceux d'Europe que ceux des autres parties de la terre. Les tableaux décrivant l'état de ces populations sont du reste très nombreux.

A l'encontre des populations autochtones, les groupements humains qui ne séjournent qu'un temps restreint dans les pays à malaria sont atteints d'une manière moins grave par la maladie. Mais il convient dans cette appréciation de faire la part des cas où l'homme est à la fois soumis à un surmenage intensif, à une infection non moins intensive et surtout à une thérapeutique quinique insuffisante, et de ceux où les conditions précédentes n'existent pas. C'est ainsi qu'au début de la conquête de l'Algérie alors que toutes les causes favorisantes s'additionnaient, la mortalité de l'armée par paludisme fut de 1 sur 5.

L'expédition de Madagascar (1895) en est un autre et triste exemple. En quelques mois la mortalité a atteint près de 6000 décès, dans lesquels 72 pour 100 étaient attribuables au paludisme.

Quand, au contraire, le surmenage est moins intense, les soins médicaux meilleurs, le rapatriement plus largement appliqué, la mortalité des impaludés tombe à un chiffre très bas. Un bon exemple en est fourni par la statistique médicale du Maroc (1911) et aussi, malgré le nombre considérable de cas observés, l'expédition de Macédoine (1916).

Dans de semblables conditions le pronostic par paludisme devient d'une bénignité remarquable.

3° **Pronostic selon les formes cliniques.** — Le pronostic varie enfin selon les formes cliniques et par conséquent, puisque ces formes en dépendent, selon l'espèce de Plasmodium en cause.

De toutes les formes cliniques du paludisme, l'accès intermittent, tierce à P. vivax, quarte à P. malariæ, ou quotidien par double-tierce ou triple-quarte, est incontestablement le plus bénin. Des deux variétés le paludisme quarte est peut-être le plus anodin. Cette bénignité des paludismes tierce et quarte est déjà signalée dans les livres hippocratiques. Il est certain que les paludismes tierce ou quarte mettent rarement en danger la vie de l'impaludé. Mais leur traitement ne s'en impose pas moins

Le paludisme intermittent, quotidien ou irrégulier, à P. præcox, bien que généralement curable, grâce à une quinisation bien comprise, n'offre pas la même bénignité que les précédents. L'empreinte de l'organisme est plus profonde, l'anémie plus marquée. Nous savons que c'est cette forme de Plasmodium qui, seul ou associé à l'une des deux autres et spécialement P. vivax, est le facteur des fièvres continues, de la cachexie palustre, de l'accès pernicieux enfin.

H. Vincent et J. Rieux.

La fièvre rémittente ou pseudo-continue palustre, due elle aussi au même P. præcox, est déjà plus sévère que la fièvre intermittente. Son allure clinique implique une subintrance des accès et par conséquent une multiplication des éclosions plasmodiales. L'entrée en scène de phénomènes nerveux, caractérisant la forme typhoïde de cette fièvre palustre, assombrit encore le pronostic. Prise à temps et bien traitée, il est rare cependant que la fièvre, soit rémittente, soit pseudo-continue, entraîne la mort.

Le pronostic s'assombrit avec l'accès pernicieux, qui n'est en définitive qu'une variété particulièrement sévère du paludisme pseudo-continu et qui est dû, plus encore que celui-ci, à une pullulation extrême de P. præcox dans le sang des organes profonds. Tous les auteurs qui ont écrit sur le paludisme sont d'accord sur la gravité de l'accès pernicieux. La proportion de décès serait, d'après les auteurs suivants (A. Laveran) :

Bailly : 1 décès sur 2,25 cas; Nepple : 1 décès sur 2 cas; Antonini et Monard : 1 décès sur 5 cas; Maillot : 1 décès environ sur 5 cas; Haspel : 1 sur 5 cas; Pampoukès : 1 sur 4 cas.

Rappelons qu'un premier accès pernicieux guéri peut laisser une prédisposition à un second ou à un troisième accès qui peut être mortel.

Avec le paludisme chronique accompagné de cachexie nous atteignons au summum de la gravité de la maladie; on pourrait croire que le malade, ayant résisté aux manifestations aiguës antérieures, doit résister à la maladie chronique. En réalité cependant la perturbation de l'organisme est si profonde, que le retour à la santé est pour ainsi dire impossible, si le malade n'est point ou s'il est mal traité. Le cachectique palustre succombe dans un délai plus ou moins court, soit à un accès pernicieux, soit à la cachexie elle-même et à l'anémie, soit enfin à une complication, d'ordre généralement infectieux, en particulier la pneumonie et la fièvre typhoïde, ou plus proprement la typho-malaria, dont nous avons signalé, en exposant sa symptomatologie, l'extrême gravité.

Toutefois la médication rationnelle et longtemps poursuivie exerce, dans le paludisme chronique avec cachexie, comme dans les formes aiguës de la malaria, une influence très favorable sur l'évolution du mal.

La nature du traitement, l'administration, à doses suffisantes et répétées de la quinine, constituent, en conséquence, des facteurs de premier ordre qui commandent le pronostic, presque toujours bénin si la quinisation est bien faite, assombri et même grave si ce traitement est nul ou incomplet. L'accès pernicieux, l'anémie ou la cachexie palustres, sont les aboutissants habituels d'une thérapeutique négligée.

THÉRAPEUTIQUE DU PALUDISME

I. ***Considérations générales.*** — Le paludisme possède dans la *quinine* et dans ses sels un médicament *spécifique*. L'étude thérapeutique de la malaria est donc essentiellement subordonnée à l'administration de ce médicament. Ceci ne signifie cependant pas que d'autres agents thérapeutiques ne puissent être d'un certain secours dans le traitement du palu-

disme. Nous y reviendrons en terminant. Il convient de savoir, du reste, que les manifestations aiguës du paludisme peuvent dans certains cas s'arrêter momentanément sans médication quinique. Cette sédation, parfois prolongée, peut se faire dès le premier accès fébrile ou après une succession plus ou moins longue d'accès. On peut l'observer dans toutes les formes bénignes de la malaria, surtout dans la quarte.

La quinine demeure donc le médicament d'élection du paludisme. Chacun sait qu'à l'état naturel elle représente un des alcaloïdes contenus dans l'écorce de quinquina; sa formule chimique est $C^{20}A^{24}A_2^2O^2$; c'est une poudre blanche amorphe, très peu soluble dans l'eau. C'est pour augmenter sa solubilité qu'on la transforme en sels; les principaux sont : les chlorhydrates basique et neutre de Q., les plus riches en quinine; le sulfate; le bromhydrate, le sulfovinate, le lactate, le formiate de quinine; les sels neutres sont plus solubles dans l'eau que les sels basiques; les plus employés sont les chlorhydrates, le sulfate, le formiate.

Comment agit la quinine sur l'hématozoaire? La réponse à cette question n'avait jamais pu être formulée avant la découverte de Plasmodium. A. Laveran, en le découvrant, établit le premier que les sels de quinine tuent le parasite.

Depuis cette époque de nombreuses études ont été faites pour élucider le mode d'action de la quinine sur Plasmodium. Signalons celles de Mannaberg, Golgi et ses élèves, Ziemann, Schaudinn, etc. Au cours de la fièvre tierce bénigne et en employant des doses fractionnées (0 gr. 25 toutes les 6 heures) de chlorhydrate basique de quinine, on observe une véritable dégénérescence nucléaire et protoplasmique du parasite (1); cette action est très rapide sur les schizontes jeunes, plus lente sur les schizontes mûrs, plus lente encore sur les gamètes. L'action est la même sur les autres variétés de P., mais la résistance au médicament est plus grande pour P. præcox que pour P. vivax ou P. quartanum. Cette résistance atteint son maximum pour les gamètes de P. præcox.

L'action de la quinine n'est efficace que si le milieu sanguin en contient. Il n'est dès lors pas indifférent de connaître les règles de l'élimination du médicament. De nombreuses recherches récentes ont été faites sur ce sujet. On peut les résumer en disant qu'après l'administration d'un gramme de chlorhydrate de quinine, sa présence est révélée très rapidement (25 minutes) dans l'urine, que cette élimination a son maximum autour de la 6e heure, enfin qu'elle dure assez longtemps, toujours plus d'un jour, entre 30 et 50 heures.

Cette présence est facilement révélée par le réactif de Tanret, qui peut dès lors être utilisé, quand on a lieu d'établir un contrôle de l'absorption de la quinine chez ceux à qui elle est prescrite.

Modes d'administration. — La *voie buccale* demeure la plus suivie. L'emploi des pilules, que les sucs digestifs n'attaquent souvent pas, est à peu près abandonné. Les cachets et les comprimés sont parmi les préparations les plus simples et les plus efficaces. Les solutions sont peu employées à

1. J. Rieux. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1913, p. 153.

cause de l'amertume très prononcée des sels de quinine. On conseille de la déguiser, pour faire absorber le médicament par les enfants, par exemple, dans divers excipients : confiture, miel, huile d'olives, beurre de cacao. Toutefois les sels quininés connus sous le nom d'euquinine et d'aristochine sont surtout recommandables chez les enfants, car ils n'ont pas de goût désagréable. Certains sels moins amers, comme le tannate de quinine, sont assez souvent utilisés. Ce sel est à la base de la chocolatine, si répandue en Italie. Mais la quinine ainsi préparée est moins soluble que celle des préparations salines et par conséquent d'action plus lente.

La *voie rectale* (lavements, suppositoires) reste une voie d'exception; elle ne trouve guère son application que dans la thérapeutique infantile.

La *voie sous-cutanée* et surtout *intramusculaire* a pris une extension très grande, parce qu'elle est rapide, sûre, et que les doses en sont rigoureuses. Les formules qui en ont été données sont des plus nombreuses. Les meilleures sont celles qui augmentent la solubilité du sel de quinine (en général, le chlorhydrate neutre) et qui en diminuent la douleur irritante. En voici des exemples :

Quinine (chlorhydrate neutre)	6 grammes.
Antipyrine	4 —
Eau distillée	10 —

Stériliser.

Chaque centicube contient 0 gr. 50 de quinine.

2° (Gaglio) :

Chlorhydrate de quinine	5 grammes.
Uréthane	5 —
Eau distillée	5 —

Faire dissoudre en chauffant légèrement. Stériliser.

Chaque unité contient 0 gr. 30 de quinine. Cette formule est excellente.

3° (Abrami) :

Chlorhydrate de quinine	10 grammes
Antipyrine	1 gr. 50
Eau distillée	200 grammes

Stériliser. Cette solution est isotonique.

Les injections doivent être faites avec les précautions aseptiques de rigueur, de manière à éviter les accidents de suppuration, de gangrène et même le tétanos, dont l'évolution est favorisée par la présence des sels de quinine (H. Vincent).

Enfin, la *voie intraveineuse* a été quelquefois préconisée, mais plus souvent peut-être rejetée. Jeanselme et Manaud (1) ont récemment recommandé, pour éviter la phlébite locale, de diluer dans 100 cc. la solution salée à 7,5 0/00 la préparation suivante :

Chlorhydrate basique de quinine (ou mieux bichlorhydrate de quinine)	1 gramme
Uréthane	0 gr. 50
Eau	2 cc. 5

et de l'injecter lentement dans la veine du pli du coude.

1. Jeanselme et Manaud, *Presse médicale*, 31 mai 1917.

Les indications de la voie intraveineuse sont pratiquement exceptionnelles. L'ingestion et l'injection sous-cutanée ou intramusculaire sont classiques.

A priori, les injections sous-cutanées paraissent supérieures par la rapidité d'absorption, l'exactitude du dosage, l'opportunité de l'injection elle-même. En pratique cependant, d'après Giemsa et Schaumann (1907), la quinine introduite par voie sous-cutanée serait détruite, dans le milieu organique, en proportion plus grande que quand elle y pénètre *per os*, et par conséquent son activité vis-à-vis du Plasmodium serait diminuée d'autant. La voie sous-cutanée a donc des indications formelles dans les formes graves du paludisme et lorsqu'on veut agir vite, ou bien quand la voie digestive ne peut être suivie (troubles gastriques, vomissements). Mais la voie buccale demeure la voie habituelle de la quinisation.

II. ***Règles de la quinisation***. — A quelles règles dès lors obéir pour réaliser le meilleur emploi de la quinine?

1° Pour traiter le *paludisme primaire* ou d'invasion, et tâcher d'obtenir une « stérilisation » — ou mieux peut-être un « blanchiment » — rapide de l'impaludé récent, en tuant les premiers schizontes et en empêchant du coup la formation des gamètes, facteurs des rechutes du paludisme secondaire, il est logique d'avoir recours à une quinisation *intense* et *précoce*. Abrami [1] a, en particulier, insisté sur ce fait, en proposant, pour y parvenir, les doses de 3 grammes de quinine par jour, 1 gr. 50 le matin, 1 gr. 50 le soir, de préférence en injection sous-cutanée, pendant toute la durée de la période fébrile initiale plus 2 jours d'apyrexie,

La même médication quinique, systématique et prolongée, tant que dure la fièvre et tant que persistent dans le sang les gamètes, retrouve son application dans le *paludisme secondaire à forme continue* ou *rémittente*. La dose quotidienne de quinine peut être abaissée à 2 grammes ou 1 gr. 50, soit par doses fractionnées dans le but de ménager les voies digestives toujours troublées, soit par injections sous-cutanées ou intramusculaires biquotidiennes.

Dans l'*accès pernicieux*, il faut encore agir vite et fort. Maillot a donné dans un cas jusque 8 grammes de quinine en lavement. Il est difficile en injection de dépasser 3 gr. par jour; au delà le médicament peut devenir toxique. Mais il faut intervenir très tôt et énergiquement par injections sous-cutanées (0 gr. 60 renouvelé 15 à 30 minutes après, si le malade n'a pas repris connaissance), par injections intraveineuses enfin. Si, dans bien des cas, la quinisation, même excessive, demeure impuissante, elle n'en est pas moins le seul moyen qui permette d'espérer la guérison. On lui associera avec fruit la médication tonicardiaque, la balnéation froide — ou au contraire le réchauffement (accès algides) — avec injections intraveineuses copieuses de sérum adrénaliné, les ponctions lombaires quotidiennes, voire la saignée en cas d'accès comateux ou convulsif (Gros).

2° La thérapeutique des *accès intermittents*, tierce ou quarte, du paludisme secondaire accuse une plus grande variété de tous les auteurs, dont les uns préconisent les doses massives, les autres des doses fractionnées.

A. Laveran donne comme formule générale : 1 gr. de quinine pendant les

1. Abrami. *Presse médicale*, 22 mars 1917.

5 premiers jours, 0 gr. 60 à 0 gr. 90 les 8e, 9e et 10e; puis les 15e et 16e, enfin les 21e et 22e; dans l'intervalle de ces jours pas de quinine. Mais il reconnaît lui-même que cette méthode doit subir des variantes selon la gravité de l'infection et selon l'âge de l'infection. H. Vincent prescrit 1 gr. ou 1 gr. 50 le jour présumé de l'accès, 7 heures avant son début, puis renouvelle la dose les 4e, 5e et 6e jours suivants; il recommence sur les mêmes données s'il survient un accès intercurrent à une date non prévue. Cette pratique lui a donné d'excellents résultats. R. Koch donnait 1 gramme en une seule fois, 4 à 6 heures avant l'accès.

Ravaut (1), dans sa « cure de blanchiment » du paludisme secondaire, formule :

a) Donner systématiquement la quinine pendant 2 jours (2 grammes par jour), puis de l'arsenic les 2 jours suivants, puis 2 grammes de quinine pendant 2 jours et ainsi de suite pendant 2 mois.

b) Repos de 10 jours.

c) Reprise du traitement pendant 20 jours. La durée de la cure est donc de 2 mois.

Parmi les auteurs, partisans des doses fractionnées, citons Nocht qui donne cinq doses de 0 gr. 20 de 2 h. en 2 h. à partir du matin, pendant 8 jours et reprises après quelques jours de repos. Une méthode inspirée de celle-ci, consistant en la prise toutes les 6 heures de 0 gr. 30 de quinine, a eu entre nos mains, des résultats aussi favorables que celle des doses massives, dans le traitement du paludisme secondaire bénin tierce ou tropical (Rieux).

Elle a plus encore peut-être ses indications dans la cure si longue et si délicate du *paludisme chronique avec cachexie*. Pour obtenir alors la « désinfection » du paludéen, si profondément atteint, il faut prolonger la quinisation. Cette prolongation paraît plus supportable avec les doses fractionnées (0 gr. 25 toutes les 6 heures, ou 0 gr. 30 toutes les 8 heures). On la suspendra 1 ou 2 jours par semaine. Très efficacement enfin, on lui adjoindra l'arsenic et l'adrénaline.

III. ***Inconvénients de la quinine***. — La quinine n'est pas sans présenter quelques inconvénients. A vrai dire ces derniers s'observent surtout quand on fait usage des doses trop élevées et très rarement quand on emploie les doses fractionnées : d'où la nécessité de celles-ci dans toute quinisation prolongée. Les inconvénients de cette médication héroïque ne sauraient évidemment en faire négliger les avantages si précieux dans la thérapeutique du paludisme.

On a attribué à la quinine certains cas de mort. Mais beaucoup de cas cités ne sont nullement probants; car l'intoxication grave n'est observée qu'à la suite de doses considérables du médicament. Les cas où les doses faibles ont pu déterminer des accidents sérieux relèvent de l'idiosyncrasie; ils sont véritablement trop rares pour qu'on en doive tenir compte en thérapeutique générale. Néanmoins, comme le conseille A. Laveran, « il importe que le clinicien soit prévenu que la quinine peut provoquer des symptômes

1. Ravaut. Syphilis. Paludisme. Amibiase. Masson et Cie. *Coll. Horizon*, 1917, p. 49.

inquiétants, tels que délire, vertiges, ivresse quinique, vomissements, hyposthénisation du système nerveux, afin qu'il ne confonde pas ces symptômes avec ceux de la fièvre, ce qui le conduirait encore à augmenter les doses du fébrifuge (1) ».

Parmi les accidents imputables à la quinisation il en est un des plus importants : c'est l'*accès hémoglobinurique* d'origine quinique. Nous aurons à en reparler à propos de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette hémoglobinurie quinique, quoique très rare, sinon exceptionnelle, dans les conditions les plus usuelles, peut cependant succéder, chez certains sujets prédisposés, à l'absorption de faibles doses de sel de quinine. Chez ces malades particuliers la quinine ne fait que déclancher le phénomène d'hémolyse. Il convient alors, si l'hémoglobinurie a déjà été observée, de la prévenir en donnant, en même temps que la quinine, du chlorure de calcium à raison de 3 et 4 grammes par jour (H. Vincent).

Des autres accidents de la quinisation nous citerons : les *bourdonnements d'oreilles*, qui sont très fréquemment observés et vont souvent jusqu'à la surdité momentanée, quelquefois jusqu'aux vertiges; les *troubles de la vue* qui peuvent atteindre à l'amblyopie, passagère, elle aussi; on les combat l'un et l'autre en associant à la quinine du sulfate d'atropine; quelques *éruptions* enfin, urticariennes ou scarlatiniformes.

IV. ***Adjuvants de la quinine.*** — L'efficacité des sels de quinine dans la thérapeutique de la malaria est si grande qu'aucun autre agent ne saurait les remplacer. La plupart des autres médicaments ne sont que des *adjuvants* de la quinine. Ils n'en méritent pas moins d'être pris en considération.

Les meilleurs sont *les composés arsenicaux.*

L'action bienfaisante de l'arsenic dans le traitement de la malaria est telle qu'on a parfois pensé trouver en lui un succédané de la quinine : cette thèse a été surtout défendue par Boudin, qui prescrivait jusqu'à 0 gr. 10 d'ac. arsénieux (solution à 1/1000e) dans la journée. Plus récemment, on a recommandé les composés organiques d'arsenic, comme autres succédanés de la quinine. M. le professeur Armand Gautier, en introduisant dans la thérapeutique le cacodylate de soude et l'arrhénal, a rendu un grand service. Enfin les nouveaux composés arsenicaux, tels que l'atoxyl, le salvarsan, le novarsénobenzol, employés dans le traitement d'autres affections parasitaires (trypanosomiase, typhus récurrent, syphilis), ont eu, eux aussi, leurs applications dans la thérapeutique de la malaria. Certains auteurs ont obtenu des améliorations, en particulier dans la tierce à P. vivax. Toutefois la valeur de ces médicaments n'est en rien comparable à celle des sels de quinine.

On a pu, sans doute, sous la seule influence des composés arsenicaux, constater la cessation d'accès paludéens; nous en avons observé nous aussi quelques cas. Mais il est incontestable que l'action thérapeutique isolée des composés arsenicaux est le plus souvent impuissante. Elle ne saurait supporter la comparaison avec celle de la quinine. Il convient donc de ne pas compter sur son emploi exclusif. Les arsenicaux rendent néanmoins des

1. Laveran. *Traité du Paludisme*, 1907, p. 479.

services réels dans le cas de paludisme ancien, avec persistance des gamètes semi-lunaires, qui sont si rebelles au traitement. Leur emploi doit être associé à celui des sels de quinine.

En conséquence, l'arsenic et ses composés ont, dans la thérapeutique de la malaria, une action complémentaire de celle de la quinine, une influence reconstituante qui s'adresse aux organes hématopoiétiques, provoque la régression de la splénomégalie, prépare la réparation de l'anémie et la reconstitution de l'état général, exerce enfin une action réelle sur l'hépatite palustre. Toutes les formules arsenicales y parviennent : cacodylate de soude, liqueur de Fowler, etc.

Après l'arsenic, se placent l'adrénaline et surtout les extraits totaux de surrénales qui ont une indication précise tant dans les accès aigus, pernicieux en particulier, que dans la cachexie palustre.

Enfin le fer, sous forme de tartrate ferrico-potassique, la noix vomique, les eaux minérales alcalines (Vichy, Boulou), surtout les cures de climat et d'altitude, ont aussi un rôle bienfaisant. Leur action, combinée à celle de l'arsenic et de l'adrénaline, est importante dans le cas de paludisme chronique avec cachexie et splénomégalie. A l'égard de cette dernière, on a assez souvent autrefois pratiqué la splénectomie. Cette opération n'est pas sans dangers. La thérapeutique par les rayons X et par le radium la remplacera avantageusement.

ÉTIOLOGIE

Nous avons établi comme une loi fondamentale, dans l'étude *clinique* de la malaria, sa relation absolue avec l'hématozoaire de Laveran. Nous devons également formuler, comme une loi fondamentale de son *étiologie*, sa relation absolue avec le moustique, et plus proprement avec l'Anophèle. « Il n'y a pas de paludisme sans anophélisme. » Cette loi, désignée sous le nom de *loi de Grassi*, et défendue par A. Laveran, absorbe aujourd'hui toute l'étiologie de la malaria. Toutes les causes telluriques, miasmatiques, de l'ancienne épidémiologie, considérées encore aujourd'hui comme causes secondes, ne valent qu'en tant qu'elles favorisent l'évolution et la multiplication de l'Anophèle. Nous en parlerons d'abord, avant d'entreprendre l'étude de l'Anophèle lui-même.

I. ***Causes prédisposantes***. — De ces causes, les unes sont inhérentes à l'homme, les autres appartiennent au monde extérieur.

a) **Causes extrinsèques**. — Les causes extérieures à l'homme, qui jouent un rôle dans l'étiologie de la malaria, sont des plus importantes à connaître, car elles influencent l'évolution de l'agent pathogène.

Signalons d'abord l'action de la *température extérieure*, à laquelle se rattache naturellement celle des *climats* et des *saisons*. La température extérieure, pour être favorable, doit permettre d'une part la vie du moustique, et de l'autre, le développement du Plasmodium dans le corps de l'insecte. La température optima est de 28° à 30°. C'est celle des pays tropicaux ou prétropicaux. Si la température est trop inférieure, la sporogonie du Plas-

modium est entravée. Il en est de même pour une température trop élevée, comme celle des oasis sahariennes en été. Enfin, cette température favorable peut être produite artificiellement l'hiver par le chauffage des habitations; elle expliquerait la production des cas de paludisme en hiver dans les régions palustres; les Anophèles rappelés à la vie active par cette température, deviendraient dès lors capables de transmettre la malaria (R. Koch).

Quant à l'influence des saisons, elle est manifeste au moins pour les contrées où elles sont nettement établies. Ce n'est pas le cas pour le Centre africain, la Guyane, plus généralement les pays tropicaux, où l'on peut observer du paludisme de première invasion toute l'année. Mais l'observation en est, au contraire, très nette pour les régions prétropicales, le bassin méditerranéen pour l'hémisphère nord, par exemple, et les pays de même latitude pour l'hémisphère sud. Le paludisme est, dans ces régions, une maladie de l'été et du début de l'automne, de la période chaude en un mot. Ainsi Celli, sur une statistique de 93000 cas, établit qu'en Italie le paludisme de première invasion se montre en juillet-août, continue en septembre, pour diminuer ensuite. Dans l'hémisphère sud, c'est surtout d'octobre à avril que s'observe le paludisme de première invasion. Aussi a-t-on pu dire que le soleil est un véritable agent régulateur du paludisme. Dans tous les cas, la relation avec l'Anophèle est facile à vérifier. C'est ainsi que dans les régions prétropicales de l'hémisphère nord, ce moustique apparaît en juin et disparaît en novembre-décembre. A. Laveran l'a nettement établi pour la région de Constantine en particulier.

L'infection malarique se contracte surtout le *soir*, après le coucher du soleil, et la *nuit*. Les anophèles piquent en effet l'homme, surtout à cette période de la journée. Pour des raisons faciles à comprendre, l'habitant des villes est moins exposé à l'infection que celui des campagnes. La Campana romana est beaucoup plus fébrigène que Rome, les terres africaines beaucoup plus que les villes, telles qu'Alger, Fez, Casablanca, etc. Les Anophèles sont, en effet, des insectes ruraux, contrairement à d'autres moustiques, le Culex par exemple.

L'influence de *l'humidité du sol*, ou, plus explicitement, des *eaux*, est particulièrement grande. Sa relation avec le paludisme est connue depuis longtemps. C'est à elle qu'on doit le terme même de « paludisme » ou de « fièvre palustre ». Les régions palustres sont, en effet, avant tout, des régions marécageuses et fluviales. Il serait excessif de les énumérer toutes. Citons la Camargue, la Sologne, les Dombes, les marais salants de la Charente en France; les Marais-Pontins en Italie; les polders de la Hollande; les estuaires du Nil, de l'Indus, du Gange; les rizières du Tonkin; les vallées avec les oueds dans le nord de l'Afrique; les grands fleuves du Centre-Afrique et de l'Amérique. Or, comme nous le verrons, toute la vie larvaire de l'Anophèle se passe à la surface de l'eau. Il y a cependant quelques exceptions à ces faits. C'est ainsi que le paludisme manque aux îles Canaries, à l'archipel Bismark, à la Nouvelle-Calédonie, à Antigua, à La Barbade, en Polynésie, en Tasmanie, à la Nouvelle-Zélande, où cependant existent de nombreux marais.

H. Vincent et J. Rieux.

Les *pluies*, en favorisant le développement des lacs, des marais, des fleuves, même des flaques d'eau, favorisent le développement des Anophèles. Au Soudan, la saison paludéenne coïncide avec la saison des pluies, en particulier son début et sa fin. Le forage des puits artésiens, en amenant à la surface du sol l'eau de la nappe souterraine, a permis l'apparition du paludisme là où il était jusqu'alors inconnu (El Goléa, 1885). Inversement la *sécheresse*, qui supprime l'eau de la surface du sol, en particulier dans les régions tropicales et prétropicales, s'oppose à la pullulation des Anophèles et par conséquent à l'extension de la malaria. Les régions sahariennes, en dehors des points d'eau, ne sont pas palustres; les années de sécheresse en Nord-Afrique sont des années de faible morbidité par paludisme. Ainsi le poste de Berkane (Maroc oriental) considéré à juste titre comme un foyer des plus importants d'endémie palustre, a été presque totalement épargné en 1913, année de sécheresse. L'asséchement artificiel du sol par le drainage, les plantations, etc., joue le même rôle.

Le *sol* a été souvent mis en cause dans l'ancienne littérature. C'est à son influence présumée qu'on doit le terme de « fièvre tellurique ». Les travaux de terrassement quels qu'ils fussent (constructions, conduits d'amenée d'eau, agriculture et surtout défrichement) ont été justement incriminés. Rappelons, en Europe, les grands travaux qui ont été suivis d'épidémies de paludisme : construction des canaux du Languedoc, de la Marne au Rhin, de Mannheim, de Beaucaire, la construction de chemins de fer, etc., et en Afrique, les premiers temps de la colonisation algérienne et, plus récemment, la campagne de Madagascar. Il est certain que ces travaux n'agissent pas directement, mais par l'intermédiaire du moustique. La preuve en est que, s'ils sont effectués en dehors de la saison palustre, en hiver, par exemple, en Algérie, ils n'entraînent en rien le paludisme. Les observations bien prises d'épidémies de paludisme, au cours de travaux de terrassement, démontrent toujours la présence d'individus infectés, d'Anophèles adultes — et par conséquent de réservoirs de germes — et de points d'eau avec gîtes de larves. Ajoutons qu'à défaut de marais ou de rivières, certaines plantes (népenthès, bananiers, cocotiers, bambous), en retenant l'eau sur leurs feuilles ou dans leur tige, favorisent le développement des larves d'Anophèles et la transmission du paludisme. Inversement, l'éloignement du sol, tel qu'on peut l'obtenir à bord de bateaux distants d'une côte palustre de 300 à 500 mètres, a maintes fois été signalé comme un moyen de préservation de la malaria. Rappelons, comme exemple, que les marins habitant, en 1895, les navires ancrés dans le port de Majunga, à 300 mètres de la terre, ont été totalement préservés du paludisme qui a sévi avec tant d'intensité sur les troupes débarquées.

L'influence de l'*altitude* joue également un rôle, mais elle est moins considérable que celle des causes précédentes. Si le paludisme fréquente surtout les vallées, la raison en est due à la présence de cours d'eau bien plus qu'à l'altitude. Les régions montagneuses sont généralement peu palustres, mais à partir d'une certaine altitude (1000 m. environ) et à condition que des cours d'eau et des lacs n'y existent pas. Les variations de la température, généralement plus grandes que dans les vallées, gênent le développe-

ment de l'Anophèle. Enfin, l'incapacité des moustiques « de s'élever directement en hauteur » est encore un obstacle (Ed. et Et. Sergent).

b) **Causes individuelles ou intrinsèques.** — Parmi les causes individuelles qui favorisent les manifestations du paludisme, on peut signaler :

Le *traumatisme*, qui influe sur les rechutes du paludisme.

La *misère physiologique*; la malaria sévit davantage sur les populations pauvres et travailleuses que sur les riches et oisives, les premières étant beaucoup plus exposées que les autres, par leurs travaux, par leur mode de vie et par leurs habitations, à la piqûre des Anophèles. Enfin les récidives sont plus fréquentes et la gravité de l'infection plus grande chez les premières que chez les autres. Les *troubles digestifs*, certaines *intoxications*, parmi lesquelles l'alcoolisme, jouent le même rôle favorisant et aggravant. Il en est de même du *refroidissement*. Celli a signalé la gravité du paludisme sur les paysans italiens pauvres, mal vêtus, dormant la nuit dans les cavernes ou en plein air et exposés à la double influence des piqûres d'Anophèles et du froid. Le *coup de chaleur* est aussi un important facteur d'aggravation de la malaria; son mode d'action ne diffère pas de celui de l'hyperthermie sur l'évolution des infections latentes, le tétanos par exemple (H. Vincent); il est fréquent que l'accès pernicieux succède à un coup de chaleur frappant un impaludé grave.

Les diverses *races* humaines ne se présentent pas devant le paludisme avec une égale prédisposition. La race noire montre vis-à-vis de la malaria une résistance remarquable. Cependant elle n'est nullement épargnée par le paludisme, et les noirs, soumis aux mêmes conditions d'infection que les blancs, paient même un large tribut à la maladie. Dans l'armée américaine, les troupes noires ne sont pas moins épargnées que les troupes blanches et dans certains cas, pendant la guerre hispano-américaine par exemple, les éléments noirs ont été proportionnellement plus frappés que les éléments blancs. Enfin, dans les pays tropicaux, les porteurs d'hématozoaires — à l'égal des porteurs de filaire — sont très nombreux parmi les noirs.

En réalité, la résistance relative ou apparente des noirs vis-à-vis de la malaria est le résultat d'une immunité acquise, conséquence elle-même d'une infection renouvelée qui remonte le plus souvent à l'enfance. Mais cette immunité n'est jamais que relative et les noirs soumis à des fatigues, à des privations, peuvent contracter du paludisme grave. En outre, cette immunité disparaît chez les noirs qui quittent les contrées palustres pour habiter des régions salubres; s'ils retournent dans les contrées infestées de paludisme, ils contractent la maladie comme tous nouveaux arrivants.

Au reste, cette immunité relative et acquise n'est pas spéciale à la race noire. Celli l'a relevée pour les Italiens habitant les régions malsaines de la campagne romaine. R. Koch l'a signalée également chez les indigènes de Java et de Batavia, dont la population infantile, en particulier les enfants de moins d'un an, est fortement impaludée, alors que les adultes sont, pour ainsi dire, indemnes. On l'a observée également pour la population arabe d'Algérie; Ziemann enfin, l'a relevée chez les Duallas.

II. ***L'Anophèle.*** — La relation qui unit l'Anophèle au paludisme et réciproquement n'est plus contestée. Il est démontré que les paludéens, trans-

portés en un pays salubre, sont incapables d'y allumer un foyer de malaria, si les Anophèles ne l'habitent pas. Inversement, les Anophèles existent dans bien des régions du globe sans qu'on y observe de paludisme (Laveran). C'est que le paludéen, « réservoir de virus », y est absent. Le paludisme, maladie du globule sanguin, est donc une *maladie d'inoculation*. Les seules restrictions à ces faits sont les cas où le Plasmodium ne peut achever son cycle sporogonique dans l'organisme de l'Anophèle, soit parce que la température extérieure est trop froide, soit parce que l'Anophèle, dans certains pays, se nourrit du suc de fruits acides, qui nuirait à la fécondation des macrogamètes dans l'estomac du moustique (Schoo). L'étude du paludisme ne saurait donc être complète sans une connaissance approfondie de l'Anophèle et de sa biologie.

Fig. 64. — Anophèle maculipennis. (D'après A. Laveran.)

1° **Description générale de l'Anophèle.** — L'Anophèle appartient à la famille des *Culicidés*, sous-ordre des *Nématocères*, ordre des *Diptères*. La famille des Culicidés comprend elle-même trois genres : le genre *Anophèles*, le genre *Culex*, le genre *Aède*. Les deux premiers sont les plus répandus et les plus importants à connaître pour pouvoir être différenciés. La séparation des genres est basée sur les rapports qui existent entre la longueur des palpes et celle de la trompe ou proboscide, dont la tête est munie : chez Anophèle, mâle et femelle, palpe et trompe sont d'égale longueur; chez Culex femelle, les palpes sont beaucoup plus courts que le proboscide, et chez Culex mâle, ils sont un peu plus longs; enfin chez Aède mâle et femelle, ils sont plus courts que la trompe. La seule confusion possible ne peut donc être faite qu'entre Anophèle mâle et femelle et Culex mâle; il suffit dès lors de différencier Anophèle femelle d'Anophèle et Culex mâles. Cette différenciation est basée sur les antennes, qui sont placées sur la tête, à côté des palpes et de la trompe et qui sont garnies de poils rares et courts chez la femelle, de poils longs et soyeux chez le mâle.

En résumé, *tout Culicidé présentant, à l'examen de la tête, des palpes et une trompe d'égale longueur et des antennes munies de poils rares et courts*, peut être tenu pour un *Anophèle femelle*.

Nous ne croyons pas utile de donner dans ses détails la morphologie des Culicidés et des Anophèles en particulier. Nous nous en tiendrons à l'essentiel. Les figures ci-jointes, empruntées au Traité du Paludisme de A. Laveran (1907), remplacent d'ailleurs bien des descriptions.

Le moustique mâle est incapable de sucer du sang; sa trompe ne lui permet que la succion des sucs végétaux. La femelle, avide de sang, perfore la peau avec son labrium et son hypopharynx; elle élargit ensuite la piqûre avec ses maxilles et ses mandibules, puis elle coule dans la plaie sa salive,

qui détermine, par son irritation, de la vasodilatation immédiate et un afflux sanguin. Le sang aspiré passe du pharynx dans l'œsophage, puis dans l'estomac, qui représente la partie renflée du tube digestif, enfin dans l'intestin. L'histologie de ce tube digestif est constituée par une assise de cellules cubiques et, au-dessous d'elles, par des fibres musculaires. Entre cette paroi et le squelette externe du corps existe une cavité générale désignée sous le nom de « cavité cœlomique ». Au-dessous de l'œsophage, dans le thorax, sont situées les glandes venimo-salivaires, au nombre de trois, dont le canal excréteur commun s'ouvre à la base du proboscide. Une parcelle de liquide salivaire est inoculée sous la peau à chaque piqûre et avant toute aspiration de sang.

Fig. 65. — Tête de *Anopheles maculipennis* ♀.

Fig. 66. — Tête de *Anopheles maculipennis* ♂.

(D'après A. Laveran.)

Les ailes, au nombre de deux, présentent à leur surface et parfois sur leur bord antérieur (ou costa) des taches qui servent à la détermination des espèces. Les Culicidés adultes ont une pose à la surface des objets (murs) qui permet souvent de les reconnaître. Les Anophèles, prenant appui sur les pattes antérieures et médianes, relèvent les pattes postérieures, ainsi que la partie postérieure du corps, qui fait avec la paroi un angle de 70° à 90°. Les Culex, au contraire, s'appuient sur leurs six pattes et leur corps est parallèle à la paroi sur laquelle ils se sont posés.

Fig. 67. — Tête de *Culex pipiens* ♀.

Fig. 68. — Tête de *Culex pipiens* ♂.

(D'après A. Laveran.)

Les moustiques déposent leurs *œufs* la nuit à la surface des eaux calmes. Chaque femelle peut en pondre 100 à 150 à la fois. Les œufs des Anophèles sont elliptiques et montrent sur leurs faces latérales des sortes d'ailes qui, à la manière de flotteurs, facilitent leur maintien sur l'eau; ils sont isolés ou parfois agglomérés par petits amas en forme d'étoiles. Les œufs des Culex, au contraire, ont une forme ovalaire, avec une extrémité plus arrondie que l'autre, et constituent des amas en manière de radeau ou de nacelle. Chaque femelle peut en pondre 300 à 400 à la fois.

Sous nos climats, la larve éclôt 2 à 3 jours après la ponte; sous les tropiques, l'éclosion *in vitro* a lieu en 24 heures.

H. Vincent et J. Rieux.

Les *larves* qui naissent des œufs vivent dans l'eau, mais affleurent à la surface pour pouvoir respirer. Dans cet acte, les larves d'Anophèles se placent horizontalement par rapport à la surface; celles de Culex, pourvues d'un siphon respiratoire, prennent contact avec la surface de l'eau par l'extrémité de ce siphon et occupent alors une position perpendiculaire ou oblique par rapport à cette surface, la tête en bas.

Les *nymphes* ou *pupes* continuent la vie larvaire des Culicidés; mais les différenciations entre espèces sont assez difficiles à préciser. Au bout de 3 à 4 jours, la nymphe subit sa métamorphose, devient « imago » et enfin insecte adulte.

2° **Biologie des Anophèles.** — Le mode de vie des moustiques en général et des Anophèles en particulier n'est pas absolument identique pour toutes

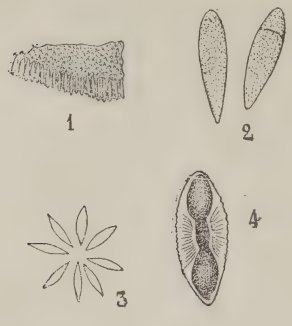


Fig. 69. — 1, œufs de *Culex* accolés les uns aux autres; 2, deux œufs de *Culex* fortement grossis; 3, œufs d'*Anophèles* disposés en étoile; 4, un œuf d'*Anophèle* fortement grossi. (D'après A. Laveran.)

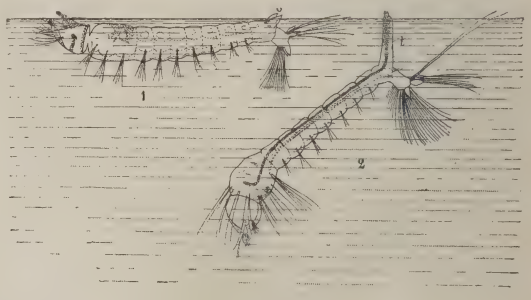


Fig. 70.
1, larve d'*Anophèle*; 2, larve de *Culex*. (D'après A. Laveran.)

les espèces. Le fait est surtout connu pour la vie larvaire. « Ce qui est vrai pour l'une d'elles ne l'est pas toujours pour les autres. Certaines espèces aiment les eaux profondes; d'autres vivent dans les mares ayant très peu de profondeur; certaines ne se développent que dans les eaux stagnantes; d'autres préfèrent les bords des petits cours d'eau. Certaines restent au fond des bois, sont « sauvages »; d'autres vivent à proximité des agglomérations et pénètrent en grand nombre dans les habitations [A. Laveran) (1)]. »

La première condition nécessaire à la vie des Anophèles est la *présence de l'eau*, dans laquelle l'insecte dépose ses œufs et passe sa vie larvaire et nymphéale. Cette eau est le plus souvent une eau stagnante et peu profonde, comme celle des marais; mais toute eau stagnante peut servir à la vie aquatique des œufs, des larves et des pupes : l'eau ralentie des bords des cours d'eau, les flaques d'eau de pluie, les trous laissés dans le sol par les pieds des animaux, par les roues et que l'eau de pluie remplit, les fossés, les vases de toute sorte (tuiles, vieilles poteries, etc.) contenant de l'eau pendant toute la durée de l'évolution des œufs et des larves, c'est-à-dire pendant 15 jours au moins. Une eau naturellement remuante ou agitée par le vent qui pro-

1. A. Laveran. *Traité du paludisme*, 1907, p. 189.

voque des rides sur sa surface gêne le développement des œufs et des larves. La végétation de plantes aquatiques, en immobilisant la surface de l'eau, en facilitant le repos et la ponte, joue, au contraire, un rôle favorable, à condition toutefois que cette végétation ne soit pas trop dense.

Les larves d'Anophèles trouvent dans l'eau les aliments nécessaires à leur croissance; elles se nourrissent de végétaux, mais surtout d'animaux (protozoaires et crustacés copépodes, daphnies, etc.); elles sont donc surtout carnivores; elles sont très voraces et s'attaquent, pour s'en nourrir, aux larves plus jeunes. Elles servent de nourriture aux poissons; aussi se développent-elles difficilement dans les eaux poissonneuses. Elles trouvent enfin dans les herbages une protection contre ces ennemis naturels. Contrairement aux larves de Culex, qui aiment les eaux putrides, les larves d'Anophèles vivent de préférence dans les eaux claires, limpides, dont la propreté est entretenue par des protozoaires et des animaux inférieurs qui se nourrissent de bactéries. S'il y a une pellicule composée de bactéries et d'autres animaux inférieurs, les larves d'Anophèles, dépourvues d'appendice stigmatifère, meurent. Toutefois, certaines espèces, comme *Pyretophorus Chaudoyei*, supportent de vivre dans l'eau très fortement salée de certaines mares; elles peuvent enfin vivre pendant quelques jours dans la boue humide.

Les Anophèles adultes sont, contrairement aux Culex, des *insectes ruraux*. Ils vivent en dehors des villes, dans les faubourgs, au voisinage des fermes, des villages, en rase campagne enfin. Ainsi s'explique ce fait d'observation depuis longtemps reconnu, qu'on ne contracte pas le paludisme dans les villes, mais qu'on peut le contracter dès qu'on les quitte et surtout dès qu'on est obligé d'habiter la campagne.

Les Anophèles adultes se nourrissent de sucs végétaux : ils sont naturellement phytophages; toutefois, il est remarquable que la femelle ne peut être fructueusement fécondée que si elle a fait un repas sanguin qu'elle trouve dans la piqûre de l'homme et des animaux. Un nouveau repas sanguin est nécessaire à l'efficacité d'une nouvelle fécondation. Ainsi s'expliquent le rôle de l'*Anophèle femelle* dans la transmission de la malaria et son avidité dans la recherche de l'homme et de l'animal qui lui donnera le repas nécessaire. Ainsi s'explique aussi la rareté des mâles dans les habitations, en comparaison de la fréquence (10 fois plus grande, d'après Annett) des femelles; celles-ci, alourdies par le sang ingéré, sont incapables de s'éloigner. La piqûre se fait généralement le soir, après le coucher du soleil, et *surtout la nuit*, en pleine obscurité. Le moustique se repose assez longtemps au milieu de la nuit et reprend son vol au crépuscule du matin. La lumière artificielle l'attire, mais ne le retient pas. L'Anophèle s'attaque aux parties découvertes, mais sa piqûre peut fort bien se faire à travers une étoffe de faible épaisseur. La piqûre est généralement douloureuse; certaines espèces font une piqûre à peine sensible; certains individus, enfin, la supportent mieux que d'autres. Aussi ne doit-on pas tenir pour probantes les affirmations des paludéens prétendant n'avoir jamais été l'objet de piqûres de moustiques. Un moustique absorbe dans un repas moyen, en 2 à 5 minutes, environ 8/10 de mm. ç. de sang. On peut se rendre compte du nombre de gamètes ingérés en comptant le nombre de gamètes correspondant à 100 leucocytes du

sang d'un malade. On peut tenir qu'un malade est dangereux quand il a environ 12 gamètes par mm. c. de sang (Darling).

Quand l'Anophèle femelle est rassasiée de sang et durant tout le jour, elle se réfugie dans les coins sombres : feuillages épais, anfractuosités des troncs d'arbres (palmiers en Algérie), enfin tous les recoins obscurs des habitations, caves, écuries. Elle peut piquer plusieurs nuits de suite, même quand l'estomac est plein. Dans les pays tropicaux, *tous* les moustiques femelles ont du sang dans l'estomac. L'abondance de l'aliment sanguin ne peut être que favorable au développement des œufs. A la fin de la saison chaude, les moustiques mâles meurent après avoir fécondé de nouveau les femelles; celles-ci choisissent pour hiverner des lieux où elles soient à l'abri du froid (caves, étables, etc.) et y passent l'hiver immobiles, sans se nourrir. Toutefois, dans les pays tropicaux, sans hiver proprement dit, les Anophèles conservent leur activité durant toute l'année. Si la saison des pluies est aussi celle du paludisme, c'est parce que ces pluies favorisent la ponte des œufs. Dans les autres contrées, la pérennité des Anophèles est assurée par l'hivernage des femelles fécondées, mais aussi par l'hivernage des larves et même des œufs, qui ne sont pas détruits par le froid ni le gel. Certains Anophèles n'hivernent que par leurs larves.

Les Anophèles adultes ne s'écartent pas beaucoup des mares qui servent de gîte aux larves. On admet qu'ils ne s'éloignent pas spontanément au delà d'un rayon de 800 à 1500 mètres. Ces conditions seraient peu favorables à l'extension de la malaria loin des « gîtes à larves », si d'autres n'intervenaient pour assurer le transport des Anophèles : intérieur des voitures, wagons de chemins de fer, chariots de paille, de fruits, de légumes, cabines et cales de bateaux; le vent jouirait, pour certains auteurs, d'une action semblable; A. Laveran n'est pas porté à l'admettre. Le rayon d'action de l'Anophèle, si peu étendu dans le sens horizontal, l'est moins encore dans le sens vertical. Ainsi s'explique l'immunité des altitudes et surtout des étages élevés.

La *durée de la vie* de l'Anophèle femelle peut être de 1 mois et demi à 2 mois. Pour les femelles qui hivernent, il est possible que les moustiques qui naissent à l'approche de l'hiver aient une vitalité plus grande. En tout cas, l'Anophèle femelle qui hiverne meurt après la première ponte de printemps. Il est admis que les Anophèles mâles meurent dans l'année après la copulation. Chaque ponte représente la mise en liberté de 150 œufs environ. Une saison palustre permet la production de 4 à 5 générations de moustiques. En admettant que chaque ponte donne naissance à 75 femelles, c'est par plus de 30 millions que se chiffre le nombre de femelles après la 4e génération, si les conditions extérieures favorisent le développement des générations successives.

Les *espèces d'Anophèles* répandues dans le monde sont assez nombreuses. On en connaît actuellement au moins 80. Certaines d'entre elles appartiennent à un territoire déterminé; d'autres, au contraire, se retrouvent un peu partout; ainsi *A. maculipennis*, moustique des régions tempérées ou prétropicales. Toutes les espèces, enfin, ne sont pas également aptes à servir d'hôte intermédiaire et à propager le paludisme. Quant aux dénominations sous lesquelles on les désigne, elles sont inspirées soit par un détail struc-

tural caractéristique, soit par le nom de celui qui a découvert l'espèce nouvelle, soit par le nom du pays qu'elles habitent.

L'une des espèces les plus connues est *A. maculipennis*, qui habite les régions tempérées d'Europe et même d'Amérique (Canada, États-Unis) et aussi toute la région méditerranéenne (Corse, Italie, Grèce, Turquie d'Asie, Espagne, etc.); elle est caractérisée, comme son nom l'indique, par quatre taches brunes situées à la partie médiane des ailes. A côté d'elle, on trouve, en Europe : *A. bifurcatus*, *Myzomyia superpicta* (Italie, Grèce), *Myzorhynchus pseudopictus* (Italie). En Asie, citons parmi les principales espèces : *A. palestinensis*, *Myromyia Arabiæ*, *Myzomyia Chistophersi*, *Myzorhynchus Theobaldi* (Inde, Cochinchine), *Myzorhynchus sinensis* (Chine et Japon). En Afrique, signalons dans la région du Nord : *A. algeriensis*, qui habite surtout la zone du Tell, en Algérie; *Pyretophorus chaudoyei*, des régions sahariennes; *P. sergenti*, *A. mauritianius*, du Haut-Nil; *Myzomyia funesta*, du Centre africain et de Madagascar. En Amérique, une des variétés les plus répandues de la région équatoriale est *A. argyrotarsis*. Citons enfin, en Océanie, *Myzomyia superpicta* (Java, Bornéo), *A. farauti* (Nouvelles-Hébrides), etc.

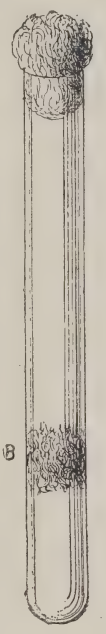


Fig. 71. Tube pour capturer les moustiques.

Fig. 72. — Cristallisoir pour l'élevage des moustiques. A, B, couverture en tulle; C, orifice garni d'ouate; D, morceau de fruit; E, plante aquatique. (D'après A. Laveran.)

3° **Modes d'étude de l'Anophèle.** — Un exposé sur la biologie de l'Anophèle resterait incomplet s'il ne comprenait au moins quelques notions sur la technique à suivre dans la *capture*, l'*élevage* et l'*examen* du moustique. Cette technique répond, pour la sporogonie, à celle des examens du sang pour la schizogonie. Ajoutons cependant qu'au point de vue médical, elle est beaucoup moins importante que cette dernière.

A) **Larves et nymphes.** — Les larves et nymphes d'Anophèles se capturent dans l'eau. Il convient de les chercher dans les eaux claires, stagnantes ou peu courantes. Il est facile, dans ces cas, de les recueillir à l'aide d'une cuiller qu'on glisse au-dessous d'elles. Quand on ne les voit pas et qu'on veut s'enquérir de l'existence des gîtes, on peut avoir recours soit à un filet à mailles fines qu'on promène dans l'eau et surtout dans les herbages qui s'y trouvent et sur les bords, soit à un seau avec lequel on parcourt les mêmes régions de la surface de l'eau. Dans le premier cas, il faut déposer les larves capturées par le filet dans un récipient d'eau; la position caractéristique

qu'elles ne tardent pas à prendre à la surface permet la détermination des genres. Dans le second procédé, il suffit d'examiner les larves dans le seau même qui les a recueillies.

Si l'on veut faire l'élevage des larves, il convient de placer celles qui ont été capturées dans un vase demi-haut (cristallisoir, vase rectangulaire, etc.) où l'eau est renouvelée et où on a eu soin de mettre de l'eau du lieu même où la capture a été faite, afin que les larves y trouvent leur nourriture habituelle. Le récipient est recouvert d'une fine gaze, dans laquelle on ménage un orifice obturé par du coton : on peut par cet orifice introduire un tube pour capturer les Anophèles naissant des nymphes. Cet élevage est le procédé de choix pour la détermination des espèces de Culicidés adultes, car c'est celui qui détériore le moins le moustique.

B) **Anophèles adultes.** — La capture des Anophèles adultes se fait d'une manière courante à l'aide d'un tube à essai au fond duquel est placé un bourrelet d'ouate, imbibé au moment de s'en servir de quelques gouttes d'éther ou de chloroforme, et bouché par un autre tampon d'ouate. Sur le moustique que l'on voit posé (le soir ou le jour dans un coin obscur) sur un objet quelconque, on place l'orifice du tube débouché; le moustique s'envole à son intérieur et est vite anesthésié par l'éther; on peut ainsi dans le même tube capturer un assez grand nombre de moustiques. Si on les laisse dans le tube, l'éther finit par les tuer. On peut s'aider d'une petite lampe électrique pour découvrir les insectes.

Ceux-ci peuvent être encore capturés par des pièges à moustiques, boîtes à petite ouverture, placée sur la face abritée du vent, dans les endroits obscurs; on peut en prendre ainsi des quantités considérables.

On peut enfin avoir recours à un filet à papillons à mailles fines, dit *stopper* ou *swatter*, dans lequel les moustiques sont facilement emprisonnés, et on peut les recueillir par le procédé précédent du tube à essai.

Les moustiques tués peuvent être expédiés après avoir eu soin, pour éviter le développement de moisissure, de faire entrer dans le récipient qui les contient des vapeurs d'aldéhyde formique et d'y maintenir un petit morceau de camphre. On peut aussi les monter dans le baume de Canada, en ayant soin de bien étaler les ailes et de ne pas écraser les corps par une pression trop forte de la lamelle. On peut enfin les mettre dans l'alcool absolu pur : mais ce procédé, qui demeure excellent pour la conservation des larves et des pupes, est considéré, tout au moins par certains auteurs, comme peu recommandable et inférieur aux autres.

Si l'on veut capturer des Anophèles dans un but d'élevage, on peut utiliser soit des cages à paroi de bois et de treillis métalliques, soit des grands flacons à bouchon creux, dans lesquels on peut mettre de l'eau (Stephens et Christophers), soit des verres de lampe à gaz garnis à leur extrémité de gaze (Marchoux), soit enfin des cristallisoirs un peu élevés contenant de l'eau et fermés par de la gaze (A. Laveran). Quel que soit le procédé employé, il est nécessaire que l'air soit un peu renouvelé, que la température soit maintenue autour de 28°, que les moustiques puissent se nourrir (de préférence de sucre en poudre) et, si l'on veut obtenir une ponte, puissent faire des repas de sang; on y parvient en mettant au

contact du bras, l'orifice du récipient fermé à la gaze : le moustique pique à travers elle; soit, si l'on se sert de cages, en introduisant dans elles de petits animaux (oiseaux, souris, cobayes).

La dernière étude que l'on puisse faire sur les Anophèles capturés, c'est de savoir s'ils sont infectés de Plasmodium et par conséquent susceptibles de transmettre la malaria; on en conçoit facilement l'intérêt en pays palustre. Mais cette épreuve est en réalité assez délicate et demande une réelle expérience. Il convient enfin de se garder de causes d'erreurs, dont la présence, dans l'organisme du moustique, d'autres parasites que le Plasmodium lui-même.

L'examen des moustiques après détermination des femelles peut se faire soit par *dissection*, soit par *coupes* en paraffine. La dissection comprend elle-même l'extraction des glandes salivaires, susceptibles de contenir des sporozoïtes, et celle de l'estomac, susceptible de renfermer dans sa paroi des zygotes et des blastes(1). Pour les besoins de la clinique on peut se contenter des opérations suivantes : sectionner la tête du moustique et pratiquer, avec la surface de section thoracique, des frottis sur lames; on fixe les lames et on colore comme s'il s'agissait d'une lame de sang : on recherche les sporozoïtes (Ed. et Et. Sergent). On coupe par le milieu un ou plusieurs moustiques, on extrait en comprimant chaque moitié un peu de liquide, que l'on peut examiner en goutte pendante pour suivre le développement des zygotes, les mouvements des sporozoïtes. Quant aux coupes en paraffine, elles ne diffèrent en rien de la technique habituelle en micrographie fine (dans le but de rechercher des microbes dans les tissus par exemple); il suffit que le moustique, débarrassé des ailes et des pattes, soit orienté dans le sens de sa longueur. La coloration se fait comme pour les tissus, à l'hématéine-éosine ou au Giemsa.

Ces examens demandent, nous le répétons, une certaine expérience pour être bien conduits et pour que les éléments de la sporogonie du Plasmodium soient exactement reconnus. Il convient de ne pas les confondre avec les autres parasites de l'Anophèle dont les principaux sont : des *flagellés* (du genre Crithidia en particulier), des *filaires*, des *sporozoaires*, des *champignons* et des *levures*, qui tous habitent le tube digestif du moustique; on trouve enfin, à la surface, des larves d'hydrachnides. Comme le fait remarquer A. Laveran, « cette étude est intéressante parce qu'elle conduira peut-être à la connaissance des parasites capables de détruire les Anophèles et pouvant par suite rendre des services dans la lutte contre le paludisme (2) ».

PROPHYLAXIE

Nos connaissances scientifiques concernant l'étiologie du paludisme ont conduit à une prophylaxie rationnelle de cette maladie infectieuse.

Les principes directeurs s'inspirent de sa pathogénie, autrement dit de ce

1. Consulter pour cette technique, Marchoux, art. *Paludisme* du *Traité de path. exotique*, p. 79 et suiv.
2. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 195.

que nous savons du Plasmodium; une prophylaxie découle de sa *schyzogonie*, c'est-à-dire de sa vie dans l'organisme humain; un autre de sa *sporogonie*, c'est-à-dire de son passage dans le corps de l'Anophèle. La première s'adresse donc à l'*Homme*, c'est-à-dire au paludéen « réservoir de virus », dans lequel le moustique puise le contage; mais elle s'adresse aussi à l'homme, dans le but d'empêcher toute infection malarique. La seconde a pour but l'*Anophèle*, qu'elle cherche d'abord à détruire soit dans sa vie larvaire ou aquatique, soit à l'état adulte, qu'elle se propose ensuite d'écarter de l'homme pour épargner à celui-ci la piqûre infectante. Dans cet ensemble le but proposé est double : *détruire le contage* et *prévenir la contagion*. Comme en toute hygiène prophylactique, c'est cette dernière proposition qui des deux est la plus réalisable et la plus efficace.

On doit, au préalable, se faire une représentation aussi complète et aussi exacte que possible de l'endémicité palustre du pays à protéger. On y parvient par l'établissement de l'*index endémique*. A défaut de la déclaration, obligatoire ou facultative, du paludisme, déclaration difficilement applicable aux colonies et probablement sans efficacité, l'établissement de l'index endémique par l'examen du sang et, à son défaut, par la détermination du pourcentage des enfants à grosse rate, devient l'une des plus indispensables des mesures préliminaires de la prophylaxie. H. Vincent a fait voter par l'Académie de médecine, en 1910, que la détermination des foyers palustres et de leur degré de gravité par l'index endémique fût appliquée aux colonies françaises.

D'après ces données, la prophylaxie de la malaria s'adresse :

1° *A l'homme atteint de paludisme*, réservoir du virus;

2° *A l'homme sain*, exposé à l'infection;

3° *A l'Anophèle, pendant sa vie larvaire et pendant sa vie adulte*, agent de transmission du virus.

I. ***Prophylaxie vis-à-vis du paludéen.*** — L'homme atteint de malaria constitue, ainsi qu'on l'a montré, un des chaînons nécessaires du groupement : Anophèle-Paludéen-Anophèle. Il doit, en conséquence, être spécialement visé dans une prophylaxie rationnelle du paludisme. On réalise ce but : 1° en s'opposant, par l'isolement du malade ou du porteur de virus, à sa piqûre par le moustique; 2° en détruisant en lui le Plasmodium, en le « désinfectant ».

L'*isolement du paludéen* n'est pas très aisé dans la pratique. Comment y parvenir dans un pays d'endémie palustre, quand le nombre des individus, hommes, femmes, enfants surtout, infectés de la malaria, est si considérable qu'il comprend la majorité de ses habitants? Quand la détermination des porteurs d'hématozoaires se heurte à des dificultés insurmontables? Quand enfin la mesure peut être à bon droit tenue pour excessive et vexatoire?

Il est des cas cependant où on peut songer à l'appliquer; ce sont ceux où le nombre des paludéens est restreint, où la collectivité est isolée et dans lesquels les examens du sang et de la rate peuvent être pratiqués. Pareille occurrence peut se présenter dans le milieu militaire, dans un camp provisoire par exemple, à distance assez grande de tout centre habité. Les

hommes reconnus porteurs de Plasmodium peuvent être isolés dans des chambres grillagées, que nous décrirons ultérieurement.

La *désinfection du paludéen* est beaucoup plus réalisable. Tout porteur d'hématozoaire devra être soumis à la cure de quinine jusqu'à désinfection de son sang. Les règles données à propos de la thérapeutique de la malaria sont applicables ici. Il est donc inutile d'y revenir. Ici encore il est indispensable de pratiquer des examens répétés du sang pour reconnaître si le but proposé est obtenu.

Ces principes comportent, sans doute, dans la pratique, quelques difficultés d'application. On peut objecter que le traitement quininé ne peut toujours s'appliquer à *tous* les porteurs d'hématozoaires d'un foyer palustre; en second lieu, que le traitement ne débarrasse que lentement les paludéens des gamètes, et surtout des gamètes de P. præcox particulièrement résistants à la quinine, même en pays tempérés. Cette méthode n'en demeure pas moins excellente. Elle est du reste régulièrement suivie en Italie, concurremment avec la prophylaxie mécanique, et donne de très bons résultats (Celli). Il faut l'appliquer de préférence pendant la saison non palustre (en hiver et en printemps, par exemple, pour les régions prétropicales de l'hémisphère nord), c'est-à-dire en dehors de la vie active des anophélines.

II. ***Prophylaxie vis-à-vis de l'homme sain.*** — La quinine, véritable antiseptique pour le Plasmodium, a été recommandée comme moyen préventif, chez le sujet sain. Prise avant toute manifestation de la maladie, elle l'arrête à son origine. L'importance de la *quinine préventive*, dans la lutte contre le paludisme, apparaît de plus en plus grande. A. Laveran en a signalé de nombreuses preuves[1]. Depuis lui, chaque année paraissent de nouvelles relations, en particulier dans les « Atti della Societa per gli studi della malaria », publiés sous la direction de A. Celli, un des plus fervents protagonistes de la méthode.

Les premières applications qui en ont été faites l'ont été avec le quinquina (siège de Belgrade en 1716); citons, dans le même ordre de faits, la guerre de Crimée et surtout la guerre de Sécession, où l'expérience fut « concluante, décisive » (Longuet). Il n'est pour ainsi dire pas de pays à malaria où la quinine préventive n'ait été administrée : Indes, Batavia, Côte occidentale d'Afrique, Algérie, Tunisie, Maroc, Grèce, Italie, etc. Les relations les plus probantes sont celles qui ont trait à de courts séjours dans les régions palustres ou à de brèves expéditions comme les explorations fluviales (rivière de Lagos, Niger, etc.). Parmi les expériences en grand, celle qui est faite depuis quelque dix ans dans les régions palustres et parmi les populations rurales de l'Italie, sous la direction de Celli, apporte, chaque année, une nouvelle preuve de l'efficacité de la méthode. En Italie, en 1900, le paludisme a fait 15 865 décès; en 1901, il en a entraîné 13 558; depuis l'année 1908, date à laquelle la quinisation préventive a été largement pratiquée, le chiffre des décès par paludisme ne dépasse pas 3500 par an. Pour obtenir ce résultat, 20 000 à 25 000 kg de quinine

1. A. Laveran. *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, 1896, et *Traité du paludisme*, 1907, p. 580 et suiv.

d'État sont distribués chaque année (A. Celli). Tous ces faits témoignent de la valeur prophylactique de la méthode.

Toutefois les campagnes coloniales de longue durée sont beaucoup moins favorables. Il en a été ainsi dans celle de Madagascar (1894), dans celle du Maroc (1911-1912), plus récemment enfin dans celle de Macédoine (vallée du Vardar, 1916). Bien des explications ont été fournies, de valeur inégale : Accoutumance au médicament, opinion certainement inexacte ; — moindre résistance de l'organisme surmené ; — quinine irrégulièrement prise ; — inoculations multiples, répétées, incessantes même de Plasmodium.

Retenons ces deux derniers arguments. Les unités qui, plus disciplinées, absorbent régulièrement la quinine préventive, sont certainement plus épargnées que d'autres. Mais il apparaît aussi nettement qu'en présence d'inoculations répétées à des organismes surmenés, la quinine préventive ne suffit pas à détruire dans tous les cas l'hématozaire et laisse à l'état latent le paludisme qui se manifeste ultérieurement, quand cesse la quinisation préventive.

La quinisation préventive n'en demeure pas moins une méthode prophylactique à conseiller et au besoin même à ordonner.

A quelle dose et *de quelle manière* doit-on prescrire la quinine préventive?

On a préconisé : 1° les doses fortes et espacées : Koch conseille 1 gr. tous les 8 jours ; 2° les doses faibles et quotidiennes, 0,25 à 0,40 ; cette méthode est assez fréquemment appliquée par les médecins français aux colonies ; 3° enfin les doses moyennes de 0,30 à 0,50, soit tous les jours, soit tous les deux et même trois jours. Nous pensons que la dose minima doit être de 0 gr. 30 dans les régions à paludisme moyen, 0 gr. 50 dans les pays où le paludisme est grave, dose voisine en somme de celle administrée dans un but thérapeutique. A Panama, la dose est de 0 gr. 65 par jour. Au corps expéditionnaire de Macédoine (1916), la dose était de 0 gr. 40 par jour. Cette dernière dose peut même être parfois portée à 0,75 (3 comprimés de 0,25 par exemple). La prise quotidienne semble la seule acceptable, puisque la quinine s'élimine dans les 12 heures qui suivent son ingestion et puisque, pour agir contre le Plasmodium, il doit toujours en exister dans le sang. Nous croyons logique enfin, que cette prise doit être faite de préférence vers 15 heures, afin que le sang renferme le maximum de quinine le soir et pendant la nuit.

La *forme* sous laquelle la quinine est ingérée n'est pas indifférente, à cause de l'amertume du médicament. Les cachets en mettent à l'abri ; mais le prix en est plus élevé et la conservation difficile. Le comprimé (à 0 gr. 25, à 0 gr. 30, à 0 gr. 50) est une excellente préparation très acceptée des adultes. La chocolatine ou tannate de quinine, si répandue en Italie, se recommande pour les enfants. Mais le sel de quinine est, sous cette forme, d'une absorption plus lente et d'une action plus tardive. Enfin il convient de signaler, comme une heureuse tentative, les dragées de quinine, de forme lenticulaire, de couleur rose, faites de bichlorhydrate de quinine comprimé : 0 gr. 20, enrobé dans une couche de 0 gr. 30 de sucre, telles qu'on les emploie depuis trois ans dans nos départements d'Algérie.

La *durée* de la quinisation préventive doit être un peu supérieure à celle

du séjour en pays palustre. En effet, l'incubation de la maladie étant de deux semaines, les premières manifestations pourront s'en faire sentir quinze jours après le départ du centre infecté. Il est donc de toute nécessité que la quinisation préventive soit maintenue au moins *quinze jours* après que toute chance d'infection malarique a cessé.

La quinine, encore que son prix ait beaucoup baissé depuis quelques années, demeure un médicament coûteux, surtout pour les populations qui en ont le plus besoin : populations rurales et agricoles, indigènes, etc. La monopolisation du médicament a été adoptée en Italie. On a proposé encore une réglementation de la vente, après entente avec les pharmaciens, pour obtenir une réduction de prix aussi favorable que possible à sa diffusion, comme elle a été établie en 1910, par le gouvernement de l'Algérie (1).

III. ***Prophylaxie vis-à-vis de l'Anophèle à l'état larvaire.*** — Cette prophylaxie, très importante, s'adresse aux œufs, larves et nymphes de l'Anophèle, autrement dit à toute sa vie aquatique.

Ces « mesures antilarvaires » se partagent en deux groupes : 1° les *mesures principales*; 2° les *mesures secondaires*.

a) **Mesures antilarvaires principales.** — Ces mesures antilarvaires consistent en la suppression ou en la transformation, dans toute une région palustre, du régime des eaux, qui représentent la condition nécessaire de la pullulation des anophélines. Elles représentent en un mot la suppression de l'*eau stagnante sous toutes ses formes* : marais, lacs, lagunes, etc. On ne peut y parvenir que par deux moyens : soit en transformant l'eau stagnante *en eau courante*, soit en la supprimant par *desséchement*.

La transformation d'une eau stagnante en eau courante peut se faire par divers procédés qui sont essentiellement :

a) L'*endiguement* et la *canalisation* des cours d'eau quels qu'ils soient : ruisseaux ou rivières traversant une région palustre, canaux servant à l'irrigation d'un terrain de culture, sources, puits artésiens, rizières, etc.;

b) Le *curage* des mêmes cours d'eau, qui, en supprimant les fonds vaseux et en réglant leur pente, tend vers le même but;

c) Le *désherbage* ou le *faucardement* qui, en supprimant les herbes des cours d'eau, facilitent encore leur écoulement.

Le *desséchement* s'adresse surtout aux marais incultes et dangereux qu'il transforme en un terrain cultivé et salubre : « la salubrité n'est assurée que lorsque le laboureur peut y enfoncer sa charrue » (Ed. et Et. Sergent). La culture complète cette prophylaxie. Celle des céréales et la vigne, par les travaux qu'elles demandent et par le bien-être qu'elles apportent aux cultivateurs, sont du plus heureux effet. Il en est de même du boisement, à condition d'éviter les plantations touffues qui écartent la lumière, favorisent l'humidité et la prolifération des Anophèles. Signalons enfin les heureux résultats obtenus par la plantation d'*Eucalyptus*, en particulier de l'espèce *E. Rostrata*, qui supporte bien les climats chauds et qui, par la rapi-

1. Consult. Ed. et Et. Sergent. Art. *Paludisme* in t. XVII du *Traité d'hygiène*, Brouardel, Chantemesse et Mosny, p. 344.

dité de sa croissance comme par la forte aspiration de l'eau du sol, est considéré comme un puissant élément d'asséchement.

b) **Mesures antilarvaires secondaires**. — En comparaison des précédentes, ces mesures antilarvaires constituent des moyens provisoires et complémentaires : elles n'en sont pas pour cela négligeables. Les premières *préviennent* le développement des larves d'anophélines ; celles-ci les *détruisent*.

Le procédé le plus efficace est le *pétrolage* des marais, des flaques d'eau, des canaux à eau stagnante, enfin des réservoirs. « Le pétrolage se fait à la dose de 10 à 20 c. c. de pétrole lampant par mètre carré d'eau. Cette dose varie selon que l'eau découverte permet le libre étalement du pétrole, ou que des herbes des débris flottants l'entravent, que le vent pousse la pellicule huileuse ou non. En principe une couche minuscule est suffisante, si elle recouvre toute la surface de l'eau. Le pétrole agit en obstruant mécaniquement les trachées de larves de moustiques, qui sont forcées de venir respirer l'air atmosphérique à la surface de l'eau, et sans doute en modifiant la tension superficielle du liquide, de telle façon que les stigmates ne s'ouvrent plus normalement ; le pétrole agit aussi par sa toxicité. Le pétrole le plus favorable est le moins épuré, c'est-à-dire le moins volatil, à condition qu'il s'étale uniformément. Le pétrole est projeté en pluie sur l'eau par simple jet ou au moyen de pompe de jardin, sans caoutchouc, car le caoutchouc est dissous par le pétrole. On brasse l'eau pour assurer un parfait étalement du liquide huileux. Si l'on craint que le pétrole ne soit entraîné par les vents ou les courants on peut l'arrêter par des barrages flottants constitués par des poutres alignées de façon convenable et maintenues en place par des ancres. Un pétrolage tue en quelques instants toutes les larves de la surface traitée ; les poissons et tous les animaux aquatiques n'en souffrent pas, en raison de leur respiration branchiale. La vie larvaire durant au minimum une quinzaine de jours, dans les pays tempérés, il suffit d'un pétrolage répété tous les quinze jours pour exterminer successivement toutes les générations de larves pouvant éclore dans le même gîte. La vie larvaire est plus courte dans les contrées plus chaudes. Les pétrolages seront alors plus fréquents. On a intérêt à commencer les pétrolages dès la fin de l'hiver ou le commencement du printemps [Ed. et Et. Sergent(1)].

Ajoutons encore, comme autres mesures, la culture de certains poissons (Poissons rouges, Épinoches), ennemis naturels des larves d'Anophèle, dont ils se nourrissent, le relèvement des berges, l'incendie des broussailles voisines des bords par du pétrole brut, l'amenée d'eau de mer dans les dépressions voisines de la mer. Enfin, tous les réservoirs momentanés d'eau pouvant servir à la ponte des eaux et au développement des larves : trous du sol, poteries, tonneaux, cuves, débris de verre, gouttières, citernes, etc..., doivent être ou comblés ou supprimés, ou vidés, ou pétrolés. Leur rôle est, en effet, fort important dans la multiplication des Anophélines.

IV. ***Prophylaxie vis-à-vis de l'Anophèle adulte***. — Ici la prophylaxie s'adresse à l'Anophèle pendant sa vie adulte, c'est-à-dire *aérienne*. On peut

1. Ed. et Et. Sergent. *Loc. cit.*, p. 340.

également diviser les mesures qu'elle comporte en mesures *principales* et *secondaires*, les premières ayant trait à la *protection* contre les piqûres du moustique, les autres à la *destruction* de l'insecte.

a) **Mesures principales.** — Elles consistent en la protection de l'homme contre la piqûre du moustique et par conséquent contre l'infection malarique.

L'homme peut se protéger *directement*, soit en quittant pendant la saison palustre la région infectée, pour habiter des pays salubres (ainsi, aux Indes, beaucoup de familles anglaises vont estiver sur les pentes de l'Himalaya; de même, en Algérie, les individus des classes aisées habitant le Sud vont

Fig. 79. — Modèle de maison protégée totalement contre les moustiques. — Fenêtre 1, panneau inférieur déplaçable; fenêtre 5, panneau inférieur à coulisses; fenêtres 3 et 4, doubles fenêtres grillagées. Le tambour, dont la porte est située sur le devant, laisse voir par transparence la porte d'entrée de la maison. (D'après A. Laveran.)

estiver dans les villes des Hauts-Plateaux), soit en adaptant à sa coiffure (casque ou chapeau), dès le soir, un voile moustiquaire introduit à la partie inférieure dans le vêtement, en abritant les mains par des gants de coton épais et les jambes par des chaussures munies de jambières, en dormant enfin sous une moustiquaire, dont les mailles ne doivent pas dépasser 1 mm 5, être exempte de déchirures, et être repliée la nuit sous le matelas. Il est recommandable enfin de camper ou d'habiter aussi loin que possible des villages indigènes, au moins à 1500 m., distance supérieure à la portée du vol de l'Anophèle.

Mais la protection la plus importante et la plus digne de retenir l'attention est la protection *indirecte*, qu'on obtient par le grillage de *toutes* les ouvertures d'une habitation : portes, fenêtres, cheminées, etc. C'est la *prophylaxie mécanique*.

Le grillage est obtenu par de la toile métallique dont les mailles doivent

être en moyenne de 1 millimètre à 1 mm 5, de fil assez gros et fait de préférence de fil de fer galvanisé, qui peut résister à l'oxydation pendant plusieurs années. Les toiles recommandables sont les toiles faites de fil n° 12, n° 14 ou fil P du commerce. A défaut de toile métallique, on peut employer le même tulle que celui des moustiquaires, ou mieux la toile canevas beaucoup plus solide et plus durable.

La toile employée doit être tendue sur un cadre de bois qui s'adapte exactement à l'orifice qui doit le supporter. Pour la fenêtre, on le visse sur le dormant; le cadre lui-même est construit de manière à présenter une partie mobile qui permet l'ouverture ou la fermeture, soit de la fenêtre, soit des volets extérieurs; la disposition en charnière est la plus simple et la plus recommandable. Les portes sont munies d'un tambour extérieur dont les trois faces sont garnies à leur moitié supérieure du même cadre à toile métallique. Les cheminées en possèdent également soit à leur partie inférieure, quand on n'y fait pas de feu, soit à leur partie supérieure. Toutes les autres ouvertures possibles : lucarnes, soupiraux, sont également obturées, par le même procédé. La maison tout entière peut ainsi être protégée. Mais cette protection est coûteuse. On peut se contenter de protéger les chambres à coucher, en ayant soin de garnir de toile métallique non seulement les fenêtres, mais aussi les cheminées et d'obtenir une étanchéité aussi parfaite que possible des portes par un tambour. On peut enfin étendre cette protection jusqu'aux vérandas, aux chambrées des casernes, aux salles d'hôpitaux. L'application en est évidemment d'autant plus difficile que la surface à protéger est plus grande et que le nombre des habitants du local est plus élevé.

La protection mécanique doit en tout cas être très soignée. « Tout est minutie dans l'installation des grillages; pas de planches fendues, pas de nœuds dans le bois, pas de serrures à clefs, pas de seuils déjetés; la moindre fente, le moindre trou, suffisent à l'Anophèle affamé pour pénétrer dans la place. Les pertuis que son instinct sanguinaire, exaspéré par le jeûne, lui fait découvrir sont parfois si petits que, gorgé de sang, il ne peut plus les retrouver. » (Ed. et Et. Sergent.)

Les reproches qu'on fait aux grillages : celui de diminuer la lumière des chambres protégées, celui d'amoindrir leur ventilation, ne sauraient se soutenir; la lumière du jour est toujours suffisante; quant à la ventilation, elle n'est pas très sensiblement inférieure à celle que fournit une fenêtre ouverte. En revanche, le bien-être apporté par le grillage, par la suppression des moustiques la nuit et des mouches le jour, est vite apprécié.

b) **Mesures secondaires.** — On peut dénommer ainsi les autres moyens employés pour chasser ou détruire les moustiques: l'emploi de désinfectant des locaux, acide phénique, formol; l'emploi de substances diverses répandues sur les individus pendant le sommeil: essences diverses (térébenthine); l'emploi de la fumée de bois ou de papier, de la fumée de poudre de pyrèthre, de la fumée de tabac; enfin l'emploi de ventilateurs, qui, par le mouvement imprimé à l'air, éloignent les moustiques.

Bouet et Roubaud (1912) ont recommandé l'emploi de vapeurs de *crésol*. Ce produit, placé dans un récipient à raison de 5 grammes par m. c. de local

à désinsectiser, est évaporé par la flamme d'une lampe à alcool; cette flamme doit être assez basse pour ne pas enflammer les vapeurs elles-mêmes; les premières vapeurs sont blanches, sans action sur les muqueuses olfactive et conjonctivale; elles font place à des vapeurs bleues, plus irritantes. Ces vapeurs tuent instantanément les moustiques.

V. ***Conclusion***. — Ces diverses mesures prophylactiques ne sont pas incompatibles et peuvent dès lors associer leurs efforts : ainsi la protection mécanique jointe à la quinisation préventive. Toutes ne sont pas également applicables partout.

On peut hiérarchiser dans l'ordre suivant les mesures prophylactiques vis-à-vis de la malaria :

1° Application des grandes mesures antilarvaires : culture et irrigation rationnelle des régions palustres.

2° Stérilisation par la quinine des individus infectés (réduction du réservoir de virus) et leur isolement tant qu'ils sont susceptibles de transmettre la malaria.

3° Protection mécanique des habitations et des individus sains.

4° Quinisation préventive.

5° Mesures secondaires contre les larves et contre les Anophèles adultes.

Mais, dans la pratique de la prophylaxie, les difficultés les plus grandes s'opposent à l'application stricte de ce programme idéal. On peut dire que ces difficultés relèvent des facteurs géographiques, sociaux et moraux.

Au point de vue *géographique*, ce qui peut être fait contre la malaria dans les régions européennes (Italie, Corse) ou du nord de l'Afrique (Algérie, Tunisie, Egypte) n'est pas toujours réalisable dans les régions équatoriales. Dans certaines régions la pente naturelle des vallées permet le drainage facile du sol (Malaisie); il n'en est pas de même dans d'autres (Italie par exemple) où la pente n'existe pas.

Des causes *sociales* peuvent aussi intervenir. Par l'éducation, par la propagande, par la volonté, on peut obtenir beaucoup des populations européennes, même réfractaires. Peut-on en penser autant des peuples à peine ouverts à la civilisation (Centre Africain, Maroc)? De même la prophylaxie du villageois et du cultivateur peut être plus facilement obtenue que celle du soldat dans les camps, dans les bivouacs ou en campagne.

Enfin le facteur *moral* n'est pas négligeable et l'hygiène la plus rationnelle ne peut faire abstraction de l'incurie, de l'opposition ou de l'insouciance de certaines populations.

En matière de prophylaxie antimalarique, il est donc nécessaire d'étudier, dans chaque cas, quelles sont les mesures les plus opportunes parmi celles que nous avons exposées.

Ainsi vis-à-vis d'habitants autochtones de contrées palustres, le conseil de A. Celli est à retenir. D'abord la quinisation préventive, puis la protection mécanique, enfin les travaux de salubrité du sol.

Dans le cas de terres neuves à défricher, de routes à tracer, de conduite d'amenée d'eau à construire, il est bon de conseiller que les travaux soient effectués en dehors de la saison insalubre : si ce conseil ne peut être suivi, c'est encore la méthode de Celli qui se recommande.

H. Vincent et J. Rieux.

Dans le milieu militaire, deux cas sont à envisager : celui de la période d'expédition, celui de la période d'occupation. Les expéditions doivent être faites, autant que possible, pendant la saison non fébrigène. Sinon, on doit pratiquer rigoureusement la quinisation préventive selon les règles que nous avons résumées; encore doit-on s'attendre en raison du surmenage et des conditions climatiques, à une efficacité restreinte. Mais dès l'occupation la protection mécanique, minutieuse et disciplinée doit prendre le pas sur toutes les autres, qui ne peuvent intervenir que comme mesures complémentaires.

Dans les localités infestées, la lutte contre la malaria doit être conduite avec énergie. Le médecin est le premier juge de l'opportunité des mesures à prendre. Au-dessous de lui, il est bon de créer des sortes de commissaires, ayant une éducation quelque peu médicale et entomologique, capables dès lors de poursuivre et de vulgariser l'œuvre antimalarique et ses divers moyens : quinine, défense mécanique, culture et irrigation rationnelles. L'instituteur dans la population civile, l'officier dans l'armée se présentent comme des agents tout indiqués pour cette vulgarisation. Leur concours peut être complété par les procédés habituels de propagande : champs de démonstrations comme ceux d'Algérie, prospectus, affiches des écoles et des gares, conférences, etc.

LA FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Par

H. VINCENT et J. RIEUX

Médecin inspecteur général de l'Armée,
Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin principal de l'Armée,
Professeur au Val-de-Grâce.

HISTORIQUE — RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Encore qu'elle soit assez répandue dans certains points du globe et qu'elle soit caractérisée par des symptômes très particuliers : la fièvre, l'hémoglobinurie, l'ictère et les vomissements bilieux, la fièvre bilieuse hémoglobinurique (1) a été étudiée et différenciée depuis un nombre relativement restreint d'années. C'est, en effet, à des médecins de la marine française, observant à Mayotte et à Nossi-Bé, en 1850-1853, qu'on en doit les premières bonnes descriptions. Il est possible, du reste, si la quinine joue, comme on le verra, un rôle important dans sa pathogénie, que cette fièvre soit d'apparition récente, puisque contemporaine de l'introduction de ce médicament dans la thérapeutique médicale.

Les principaux auteurs qui s'en sont occupés sont : Verettas (de Grèce) qui, le premier, en 1859, établit sa relation causale avec la quinine, Bérenger-Ferraud au Sénégal, en 1874, Tomaselli (1876), Clarac, Boisson (1896), Le Guennec, R. Koch, H. Vincent, (1906), Christophers et Bentley (1908), etc.

Jusqu'en ces dernières années, la fièvre bilieuse hémoglobinurique a été considérée comme une modalité des accès pernicieux palustres et décrite comme telle dans les Traités du paludisme, celui de A. Laveran en particulier (1907). Il est d'usage actuellement de l'en séparer. Mais pour bien en établir la proche parenté, Firket (de Liége) a proposé de la considérer « comme une forme latérale » du paludisme, « d'où l'appellation d'*accident parapaludéen* que lui donna Firket, et qui eut l'agrément de la plupart des adeptes de la théorie malarienne » [Gouzien (2).]

La zone terrestre où la bilieuse hémoglobinurique est sans contredit la plus répandue est la *zone équatoriale*, en Afrique tropicale en particulier

1. Les synonymes de la maladie sont : fièvre bilieuse hématurique, fièvre mélanurique, fièvre méthémoglobinurique, accès jaune (Antilles), blackwater (Angleterre), Schwartzwasser fieber (All.).

2. Gouzien. Article fièvre bilieuse hémoglobinurique, page 3 du *Traité de Path. exotique*, de Grall et Clarac, t. II.

(Madagascar, Comores, Mozambique, Abyssinie, Oubanghi, Soudan, Congo, Sénégal, Côte d'Ivoire); mais on l'observe aussi en Amérique centrale (Mexique, Brésil, Antilles, Guadeloupe surtout, Guyanes), en Asie (Bengale, Birmanie, Cochinchine, Tonkin), en Océanie (Indes, Malacca, Malaisie, Tonkin et sud de la Chine, Birmanie). D'après Manson elle serait aux Indes, d'importation récente. Elle est rare dans le nord africain (Maroc, Algérie, Tunisie, Égypte). Elle est plus rare encore en Europe, même dans la région méditerranéenne, la Grèce (Karamitsas), l'Italie, sur les rives du Danube, dans le Caucase. En France, on ne l'observe guère que chez des individus rapatriés depuis plus ou moins longtemps des pays précités.

C'est surtout une maladie de l'automne et de l'hiver (Borius). Elle atteint surtout les anciens coloniaux, les militaires ou les marins ayant un séjour prolongé dans les régions palustres dangereuses (Burot et Legrand).

On a précédemment décrit le domaine géographique du paludisme; celui de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne se confond pas exactement avec le champ de la malaria, mais il offre cependant avec lui une relation assez étroite. Sur la carte figurative de l'infection palustre à la surface de la terre, on peut dire que la fièvre bilieuse est concentrique à la malaria. Elle occupe plus particulièrement les zones tropicales de la surface occupée elle-même par le paludisme.

Dans ces régions la fièvre hémoglobinurique sévit généralement d'une manière *sporadique*. On a signalé cependant de véritables groupements permettant de penser à une épidémie. Telles sont les nombreuses manifestations qui ont sévi sur les travailleurs du canal de Corinthe, sur les Chinois occupés au chemin de fer du Congo, sur l'armée chinoise de la frontière du Tonkin (1885) où elle fit des ravages. On a signalé aussi la présence de plusieurs cas simultanés dans des casernes, dans des écoles, dans des hôpitaux. On a parlé de « maisons à fièvre hémoglobinurique » en Afrique occidentale. Il semble bien cependant que, dans ces cas, il y ait eu simultanéité des cas de fièvre, mais non épidémicité, c'est-à-dire contagion.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début de la fièvre bilieuse hémoglobinurique est généralement subit et sans prodromes nets. Le malade entre d'emblée dans la maladie et rien ne permet de prévoir l'accès.

Dans sa forme caractéristique, celui-ci se manifeste le plus souvent par un frisson intense, suivi aussitôt de *fièvre*, puis, dans les heures qui suivent, d'*hémoglobinurie*, de *vomissements bilieux* et d'*ictère*. Le syndrome est dès lors constitué. Aux symptômes précédents s'en ajoutent d'autres, d'ordre secondaire. Nous les exposerons successivement.

1° **Fièvre**. — La fièvre revêt presque toujours soit le type *rémittent* et *continu*, soit le type *intermittent* et *quotidien*. Le premier est le plus connu. Sa durée est aussi longue que celle des autres symptômes cruciaux. Son parallélisme avec l'hémoglobinurie est fréquent, mais non constant. La température atteint souvent 39° et 40° dans son fastigium. Sa chute, au moment

de la guérison, se fait en un lysis de 2 à 3 jours. La fièvre peut être légère et ne pas dépasser 39° ou 38° même dans des cas graves ou mortels. Elle peut être parfois absente. Certains accès ictéro-mélanuriques ne durent que quelques heures.

2° **Hémoglobinurie.** — L'hémoglobinurie est le premier symptôme significatif. Elle est précoce et se manifeste souvent dès le début du frisson, parfois un peu plus tard, mais toujours avant l'ictère. Le malade est tout surpris, au moment de la miction, d'émettre des urines de couleur noire, marc de café ou « vin de Malaga ». Dans les formes légères, l'urine prend la couleur groseille; ultérieurement elle devient plus colorée et présente souvent alors une teinte foncée, analogue à celle des formes moyennes et graves. Dans la période de décroissance de l'accès, les urines ont un aspect de plus en plus clair (urines madère, bière brune) jusqu'au retour à l'état normal. L'évolution de cette hémoglobinurie varie suivant les cas, se présente tantôt d'une seule tenue, offre tantôt, au contraire, des paroxysmes parallèles aux accès fébriles eux-mêmes.

Il s'agit bien dans tous les cas de pigment sanguin dissous dans l'urine, c'est-à-dire d'*hémoglobinurie*, et non de globules sanguins, autrement dit d'*hématurie*. La recherche des hématies, après centrifugation des urines, ne montre que quelques rares hématies dues, sans doute, à une complication telle que l'association de néphrite hémorrhagique à l'accès hémoglobinurique. Il s'agit bien en outre d'*hémoglobine* dissoute, car l'urine examinée au microscope, montre les raies caractéristiques soit de l'oxyhémoglobine, soit, après réduction, de l'hémoglobine; la présence de méthémoglobine, pigment dérivé du précédent, est la conséquence d'une altération du pigment normal par les substances contenues dans l'urine.

Au microscope, on constate quelques leucocytes granuleux, des cellules pavimenteuses de la vessie, des agglomérats amorphes de phosphate calcique, des cylindres variés, enfin de très rares hématies décolorées, non constantes. Les urines du bilieux hémoglobinurique sont naturellement albumineuses, puisque l'hémoglobine est une albumine et la teneur en albumine est en proportion de celle en hémoglobine. La densité est, elle aussi, naturellement accrue (D = 1030-1040). La proportion des sels est diminuée au plein de l'accès. La quantité d'urée contenue dans l'urine atteint, dans les formes graves ou mortelles, un taux très bas (2 gr. à 3 gr. par litre). Comme cette hypoazoturie s'accompagne souvent d'oligurie, il en résulte une azotémie et une auto-intoxication graves, qui expliquent l'ensemble des symptômes généraux et les vomissements observés parfois jusqu'au moment de l'agonie. La toxicité de l'urine, vérifiée par l'injection intraveineuse chez le lapin, suivant la méthode de Bouchard, est très amoindrie : 100 à 170 c. c. sont sans action sur le lapin; ce dernier ne manifeste pas d'hémolyse (H. Vincent). L'urine contient des pigments biliaires soit normaux, soit modifiés, et de l'urobiline. La glycosurie est exceptionnelle.

Quant à la quantité des urines, elle varie selon les cas. Dans les cas légers, il y a émission normale de la quantité des urines et parfois même, polyurie; dans les cas moyens et graves, généralement oligurie; enfin,

parfois, dans les cas très graves, on peut observer une diminution considérable de l'urine (200 c. c. par 24 heures) ou même une anurie absolue, qui s'établit le lendemain ou dans les jours qui suivent le commencement de l'accès.

3° **Ictère**. — L'ictère peut faire défaut dans les formes légères ou fugaces de l'hémoglobinurie. Il est de règle dans la fièvre hémoglobinurique moyenne ou sérieuse. Dans ce cas, son intensité est très variable. Il ne diffère en rien, par ses symptômes, de l'ictère habituel aux affections du

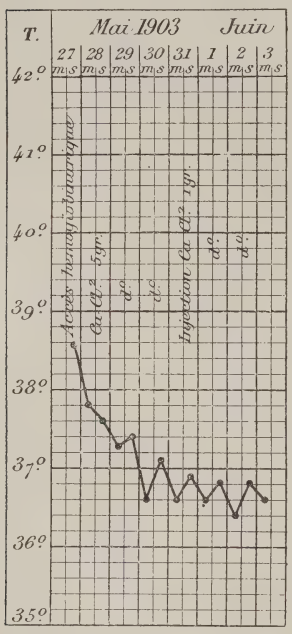


Fig. 1. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Refroidissement. Forme assez grave. Traitement par le chlorure de calcium. Guérison. (H. Vincent.)

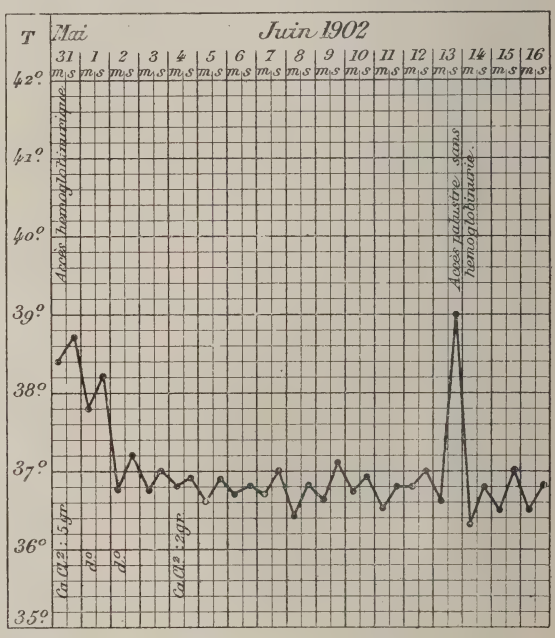


Fig. 2. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Alcoolisme. Séjours coloniaux antérieurs au Sénégal, en Cochinchine, au Tonkin. Traitement par le chlorure de calcium. Guérison rapide. Deux semaines après accès palustre franc sans hémoglobinurie. (H. Vincent.)

foie ou des voies biliaires. Il est seulement remarquable qu'il ne s'accompagne pas de démangeaisons ni de bradycardie, preuves évidentes que la résorption des pigments biliaires ne s'accompagne pas de celle des sels biliaires (taurocholate, etc.).

4° **Vomissements et symptômes digestifs**. — Les vomissements font, avec l'hémoglobinurie et l'ictère, partie intégrante du syndrome. Ils sont, dans les formes moyennes ou graves, abondants et pénibles, à cause de la douleur épigastrique intense qui les accompagne. Ils sont avant tout *bilieux*, d'où la teinte porracée qu'ils offrent le plus souvent. L'intolérance gastrique, parfois extrême, provoque également les vomissements alimentaires et s'oppose ainsi à l'alimentation des malades en liquides. La soif déjà vive s'exacerbe de plus en plus. La région épigastrique présente habituellement

une vive sensibilité à la pression. La constipation est habituelle. Les selles verdâtres sont imprégnées de bile; il y a donc polycholie; cette teinte est parfois assez foncée pour simuler le mélœna. Leur fétidité est très grande.

La rate est grosse, douloureuse spontanément à la pression. Le foie est également hypertrophié et très sensible, surtout au niveau de la vésicule biliaire. Ces phénomènes spléno-hépatiques s'expliquent, comme nous le verrons, par la congestion subite et le surmenage fonctionnel auxquels rate et foie sont soumis du fait même de la maladie, c'est-à-dire du processus aigu d'hémolyse.

5° **Sang**. — Le sang, directement intéressé dans la maladie, accuse en premier lieu une déglobulisation intense, qui peut, dans certains cas, faire tomber le taux normal de 5 millions d'hématies à 1 million et au-dessous, autrement dit qui réalise un syndrome d'anémie pernicieuse aiguë. La chute de l'hémoglobine est plus considérable encore que la déglobulisation. La valeur globulaire descend dès lors au-dessous de l'unité.

Depuis que la question de la fragilité globulaire et des hémolysines est à l'ordre du jour, le sang des malades atteints de fièvre hémoglobinurique a été étudié un peu à ces points de vue. A vrai dire ces recherches sont encore peu nombreuses. Parmi les premières en date, il y a lieu de signaler celles de H. Vincent et Dopter (1906) qui ont montré l'existence de la fragilité globulaire dans cette affection. Chez un paludéen présentant des accès d'hémoglobinurie chaque fois qu'il ingérait de la quinine, on constatait une diminution de la résistance globulaire qui augmentait après l'absorption de la quinine et s'atténuait ensuite; vis-à-vis de solutions de quinine, cette résistance était également diminuée. Les propriétés du sérum étaient normales, et il n'y avait ni excès de cytase, ni absence ou insuffisance d'anti-hémolysine naturelle.

Nous avons observé, depuis, un cas nouveau d'hémoglobinurie après absorption de 1 gr. de quinine. Le lendemain du début de l'accès, la résistance globulaire était :

Hématies du sang total.	$H^1 = 0{,}50$	$H^2 = 0{,}48$	$H^3 = 0{,}42$
— déplasmatisées.	$H^1 = 0{,}52$	$H^2 = 0{,}46$	$H^3 = 0{,}42$

Du sérum du malade mis en contact avec des hématies déplasmatisées de sang humain normal, n'a déterminé aucune hémolyse; des hématies déplasmatisées du malade mises en présence de sérum humain normal, ont subi une hémolyse totale; pas d'hémolyse dans un tube témoin.

Cinq jours après le début de l'accès, la résistance globulaire est encore diminuée :

Hématies de sang total	$H^1 = 0{,}52$	$H^2 = 0{,}46$	$H^3 = 0{,}42$
— déplasmatisées.			

Quatre jours plus tard, après traitement par $CaCl^2$, la guérison était définitive; la résistance des globules était redevenue normale (Rieux).

Le sérum ne contient pas d'hémolysine décelable directement. Certains auteurs admettent cependant son existence, tel est de Blasi par extension à la découverte d'une autolysine dans le sang des paludéens; tels sont aussi Christophers et Bentley, par analogie avec d'autres formes d'hémoglobi-

nurie. Cependant Barratt et Yorke n'ont trouvé ni autolysine ni isolysine dans le sang des malades atteints de fièvre hémoglobinurique. Nous reviendrons sur tous ces faits à propos de la pathogénie de la maladie.

Les globules blancs sont généralement diminués de nombre (4 à 5000 par mm. c.); la formule leucocytaire accuse une mononucléose légère, avec présence de plasmocytes et, parfois, de monocytes mélanifères. C'est, en définitive, la formule sanguine du paludisme : leucopénie avec mononucléose.

La relation avec le paludisme, et par conséquent le Plasmodium de

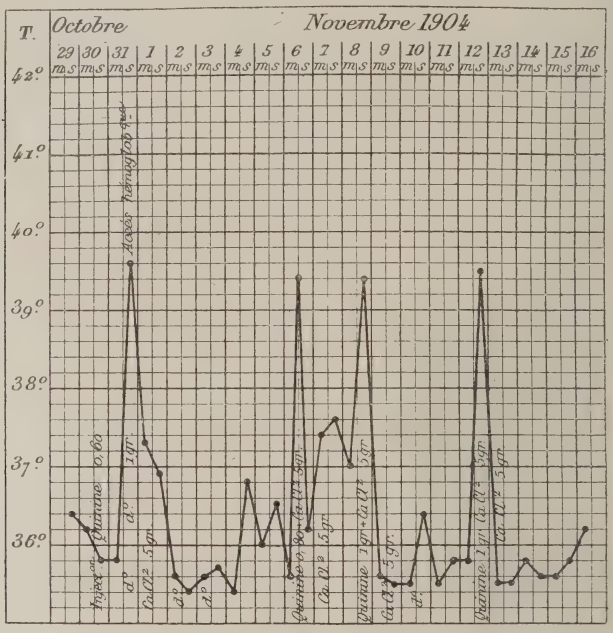


Fig. 5. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Chez un colonial atteint d'anémie palustre avec accès fréquents. La crise hémoglobinurique est survenue à la suite d'une injection de quinine à 0 gr. 60, puis de l'ingestion de 1 gr. de quinine. Les accès palustres ultérieurs ont pu être traités par la quinine sans que celle-ci ait provoqué de nouvelle crise hémoglobinurique. (H. Vincent.)

A. Laveran est, en effet, des plus étroites. A vrai dire, on ne trouve pas toujours l'hématozoaire. Yersin en 1895 ne l'a pas trouvé dans 5 cas; de même R. Koch. H. Vincent sur 7 observations ne l'a décelé que 2 fois (1900). D'autres auteurs l'ont pour ainsi dire toujours trouvé : Boisson (1896), Ayres Kopke, Da Costa, Plehn. Pour d'autres, sa présence varie selon le moment où on le cherche : d'après Gouzien, il existe au début de l'accès et disparaît progressivement. Cardamatis (1911), au contraire, ne le décèle pas dans les premières heures qui suivent l'émission d'urines noires, mais seulement une semaine ou deux après. Il est certain enfin que, parmi les plasmodiums, c'est celui de la tierce maligne ou fièvre tropicale (P. præcox) qui prédomine. Deecks et James (Panama, 1911) l'ont observé dans 87 pour 100 des cas. Le parasite de la tierce bénigne (P. tertianum) et

celui de la quarte (P. malariæ) existent aussi dans le sang (Cardamatis).

Nous n'insisterons pas sur les autres agents spécifiques (Yersin) qu'on a incriminés dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique et dont l'existence n'a jamais reçu une consécration réelle.

6° **Autres appareils.** — Le cœur accuse une tachycardie plus ou moins grande. Le pouls se maintient, en moyenne, entre 110 et 120. Lorsqu'il s'élève à 130, le pronostic devient presque toujours fatal. La pression sanguine est très basse dans les formes graves ou mortelles. La gravité des symptômes cardiaques peut se manifester soit par la syncope, soit par le collapsus.

L'appareil pulmonaire est généralement indemne.

Enfin au système nerveux on relève de la céphalée vive, une barre lombaire très douloureuse, de l'accablement pouvant aller jusqu'à la stupeur et l'ataxo-adynamie, une angoisse plus ou moins vive, enfin du délire.

7° **Évolution de la maladie.** — La *durée* de la maladie est essentiellement variable. Elle peut n'être que de quelques heures; elle peut au contraire durer plusieurs jours et parfois même quelques semaines.

Dans les cas favorables, la terminaison s'annonce progressivement par l'éclaircissement des urines et l'atténuation de l'ictère; mais il reste toujours une anémie marquée et une faiblesse générale parfois très prolongée. La mort, quand elle survient, est le plus souvent rapide et est la conséquence soit d'une syncope à point de départ cardiaque soit d'un état comateux progressif. Certains malades conservent toute leur connaissance jusqu'à la mort.

On a signalé enfin l'apparition, pendant la convalescence, d'accidents urémiques; mais l'imperméabilité rénale qu'ils signifient doit être tenue beaucoup plus pour une complication que pour une conséquence de l'hémoglobinurie.

Les récidives sont assez fréquentes. Les mêmes causes qui ont donné naissance à l'accès bilieux hémoglobinurique, peuvent en effet, pendant longtemps, lorsqu'elles réapparaissent, susciter de nouveaux accès.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Bien qu'il soit particulièrement intéressé par la maladie, le *rein* n'accuse pas de lésion profonde. On a signalé son hypertrophie, quand le malade succombe au cours de l'accès; il présente souvent de la congestion, soit diffuse, soit disposée en marbrures hémorragiques disséminées à la surface de la coupe. Dans tous les cas l'imprégnation de son tissu par l'hémoglobine lui donne une teinte rose généralisée. La décortication se fait normalement. Les examens microscopiques révèlent surtout un peu de dégénérescence trouble des tubes contournés, une infiltration de leur épithélium par du pigment ocre, enfin la présence dans leur lumière agrandie d'amas d'hémoglobine; les glomérules de Malpighi sont congestionnés. Quand la maladie a été un peu prolongée, on a observé des formations purulentes, soit partielles du rein, soit étendues à tout son parenchyme. Ces abcès sont dus à une infection surajoutée. Enfin si le malade a résisté à la maladie et

H. Vincent et J. Rieux.

surtout à plusieurs récidives et qu'il meure d'urémie, ce sont les lésions habituelles au rein scléreux atrophique qu'on constate.

Le *foie* est généralement hypertrophié et se présente soit congestionné, dur et marron foncé, si la maladie a été brève, soit au contraire pâle et moins ferme, si l'hémoglobinurie a été intense et prolongée. Au microscope on ne relève qu'une dégénérescence graisseuse périportale plus ou moins étendue, sans altération très marquée des cellules hépatiques, avec infiltration de pigment.

La *rate* est, elle aussi, augmentée de volume ; cette hypertrophie varie avec les antécédents palustres des malades et elle est surtout considérable quand le paludisme est ancien. L'hypertrophie due à l'accès hémoglobinurique lui-même porte le poids de l'organe à 300-400 grammes ; la rate présente les caractères de la rate infectieuse ; elle est molle, diffluente, rouge sombre et, seulement dans le cas de paludisme récent, montre la teinte chocolat. Ses caractères microscopiques ne sont modifiés que dans la zone pulpaire, où dominent la congestion, la macrophagie, et, dans le cas de paludisme aigu récent, la pigmentation mélanique.

Le *tube digestif* montre surtout un piqueté hémorragique de la muqueuse et parfois, dans l'iléon, de la psorentérie. On a signalé la congestion des capsules surrénales.

Le *cœur* présente, mais non toujours, les caractères du myocarde infectieux : mollesse, teinte feuille morte, surcharge graisseuse.

Les *poumons* sont généralement indemnes.

Les *centres nerveux* montrent parfois de la congestion.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Les notions étiologiques et pathogéniques relatives à la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne sont pas définitivement assises et bien des obscurités existent encore sur ce syndrome.

Le *paludisme* est la condition nécessaire, mais non, à ce qu'il semble, suffisante de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Les antécédents palustres sont constants chez les malades. A l'autopsie, on trouve souvent la rate pigmentée et hypertrophiée.

Nous avons déjà signalé ces faits à propos des altérations du sang dans la maladie. A la constatation de l'hématozoaire s'ajoutent d'autres arguments. C'est d'abord la superposition géographique des deux maladies ; à vrai dire, cette superposition n'est pas absolue, car il n'y a pas de fièvre hémoglobinurique, partout où il y a du paludisme ; mais il y a, tout au moins, paludisme, partout où se manifeste la f. b. h. Nous pouvons ajouter que cette relation existe surtout avec le paludisme grave, savoir le paludisme de la tierce maligne ou tropicale, dû à *P. præcox*. En outre, on relève en général, dans les antécédents des malades atteints de fièvre hémoglobinurique, du paludisme et le plus souvent, quoique non toujours, du paludisme grave, invétéré et récidivant ; les paludéens qui le présentent sont souvent des individus séjournant dans une colonie depuis 2 à 3 ans. Encore que cer-

tains auteurs (Ziemann, Broden, Le Moal) font de la malaria chronique la condition indispensable de la bilieuse hémoglobinurique, il ne semble pas que cette ancienneté de l'affection soit toujours nécessaire. L'accès bilieux hémoglobinurique peut être la première manifestation de la maladie. On a pu l'observer chez certain sujet ayant séjourné 5 mois au Soudan et n'y ayant jamais eu d'accès palustre. La fièvre bilieuse hémoglobinurique survint, pour la première fois, à Paris (H. Vincent).

Il n'apparaît pas qu'il y ait lieu de s'arrêter, dans cette étiologie, à la

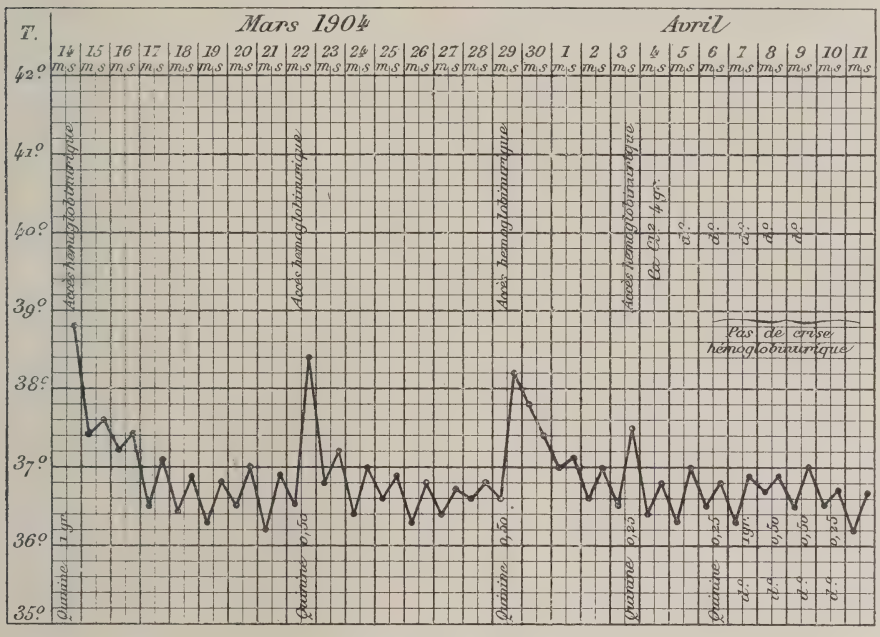


Fig. 4. — *Accès multiples de fièvre hémoglobinurique*, nettement en rapport avec l'ingestion, même minime (0 gr. 25) de sulfate de quinine. — Le 14 mars, accès de 3 jours après ingestion de 1 gr. de quinine; le 22 mars, nouvel accès de 2 jours après absorption de 0 gr. 50 de quinine; le 29 mars, troisième accès de 2 jours et demi après ingestion de 0 gr. 50 de quinine; le 2 avril, quatrième crise de 3 heures après absorption de 0 gr. 25 de quinine. Le $CaCl^2$ est administré à partir du 3 avril. La quinisation a été reprise à partir du 6 avril sans produire d'hémoglobinurie. Séjours antérieurs du malade au Tonkin et à Madagascar. Le sang examiné le 15 mars ne contenait pas d'hématozoaire. (H. Vincent.)

notion microbienne ou à tout autre agent spécifique de la maladie. Les ensemencements *post mortem* sont demeurés négatifs (H. Vincent). Plehn a signalé en 1895 la présence, dans le sang, d'amibes intraglobulaires analogues au *Pyrosoma bigeminum* de la fièvre du Texas; il aurait constaté dans les hématies des petites masses claires, mobiles, dépourvues de pigment; mais il est vraisemblable qu'il s'agit là de schizontes de P. præcox de la malaria (H. Vincent), que Plehn a, du reste, retrouvés par la suite.

Malgré l'étroite et incontestable relation qui lie la fièvre bilieuse hémoglobinurique avec le paludisme, il paraît difficile d'admettre qu'elle puisse être considérée comme une variété réelle d'accès pernicieux palustre. Elle n'en

présente pas la caractéristique hématologique, qui est l'extrême prolifération des hématozoaires et l'extrême parasitisme des hématies. Il peut y avoir du paludisme pernicieux avec hématurie : mais cette variété de malaria ne saurait se confondre avec la fièvre hémoglobinurique qui est avant tout cliniquement une hémoglobinurie. La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est donc pas une *forme* du paludisme ; elle en est, en réalité, une *complication*.

Après la notion du paludisme, la plus importante parmi les causes provocatrices de la fièvre hémoglobinurique est, sans contredit, l'action de la *quinine*. C'est, comme nous l'avons dit, une opinion ancienne. Divers auteurs ont signalé l'apparition de l'hémoglobinurie chez des sujets sains, non paludéens, après absorption de quinine (Meslier, Mouret, Duchassaing, etc.). En ce qui concerne l'action de ce médicament sur l'étiologie de l'accès mélanurique, les avis ne sont pas cependant unanimes. Tomaselli, Bonfiglio, Moscati, H. Vincent, pensent qu'il peut y avoir fièvre hémoglobinurique sans absorption de quinine. D'autres objectent les cas de guérison de l'accès par la quinine (Steudel, Kuchel, Da Costa). Mais presque tous les médecins qui ont exercé dans les pays chauds ou qui ont étudié cette affection, ont constaté que l'administration de la quinine est à l'origine d'un grand nombre de cas. Tel est l'avis de Clarac, de R. Koch, de H. Vincent, de W. Ross et Low, de Meslier, de Corre, de Ziemann. Tous admettent que ce sont surtout les doses moyennes ou massives du médicament qui déclanchent le phénomène. Les statistiques de Daniel, de Minor, de H. Vincent indiquent même une proportion 2 à 3 fois plus forte de décès chez les malades traités par la quinine que chez ceux qui n'ont pas été soumis à ce médicament. R. Koch, Poskin le considèrent comme dangereux dans le traitement de cette affection. Plus récemment enfin, Cardamatis a relevé 2162 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, traités avec ou sans quinine. Le résultat a été le suivant :

1906 cas traités par la quinine : décès, 23,26 pour 100.
1066 cas non traités par la quinine : décès, 7,50 pour 100.

D'autres agents médicamenteux tels que l'antipyrine, l'aspirine, la salipyrine, etc., sont susceptibles de jouer un rôle semblable.

Au paludisme, à la quinine, il faut ajouter quelques conditions favorisantes, parmi lesquelles il en est de non négligeables.

C'est en premier lieu l'action du *froid* et du *refroidissement*. Cette action impose aussitôt à l'esprit la comparaison entre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* ; l'hémoglobinurie est commune aux deux affections. Le froid y joue un rôle, quoique très inégal ; on peut dire enfin que le paludisme est à la première ce que la syphilis héréditaire ou acquise est à la seconde. Mais les analogies s'arrêtent là. Widal a signalé l'absence d'antisensibilisatrice protectrice dans l'hémoglobinurie paroxystique ; or, elle existe dans le sang des malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique (H. Vincent et Dopter). La destruction globulaire n'est pas davantage fonction d'un excès de cytase ni d'un excès de sensibilisatrice ; le phénomène d'Ehrlich est absent, ainsi que celui de Donath et Landsteiner ; à ces divers points de vue le sang du malade se comporte, en conséquence, comme celui d'un sujet sain.

Il n'en reste pas moins que le froid et le refroidissement ont une influence favorisante très commune. C'est souvent à la suite de cette action que l'accès survient ; c'est enfin pendant les saisons froides qu'on le voit se produire. De nombreux paludéens venus du Tonkin, du Soudan, de Madagascar, etc., rapatriés en France au début de la saison froide, font de nouveaux accès mélanuriques à leur arrivée à Bordeaux ou à Marseille. Parfois, même, l'accès survient pour la première fois en France, ainsi que nous en avons vu plusieurs cas.

L'*âge* joue un rôle également incontestable. La maladie frappe surtout les adultes de 20 à 30 ans. Les enfants ne sont pas cependant absolument épargnés. Schumacher (1911) a cité le cas d'un enfant noir âgé de 3 ans, qui présenta un accès hémoglobinurique après injection de 0 gr. 20 de quinine.

Du *sexe* il n'y a à relever que l'influence nocive de la f. b. h. sur l'évolution de la grossesse chez la femme, grossesse qui se termine très souvent par l'avortement ou l'accouchement prématuré.

La *race* a une plus grande importance. Toutes les races sont réceptives, mais à des degrés divers. Les plus prédisposés sont les individus de race créole et les métis; les plus résistants sont les gens de race noire. Enfin il est remarquable que les individus immigrés de leur pays d'origine dans une autre région palustre se montrent plus sensibles à la maladie : ainsi les Chinois transplantés au Congo, les Indiens en Afrique tropicale (Gouzien).

Signalons enfin, parmi les autres facteurs étiologiques de cette maladie, les fatigues excessives, l'alcoolisme aigu, les excès de table, etc.

En définitive, *étiologiquement*, la fièvre bilieuse hémoglobinurique apparaît comme *un syndrome survenant le plus souvent chez les paludéens, à l'occasion de l'absorption de quinine ou de l'une des autres causes que nous avons énumérées* (froid, médicaments divers.)

Comment, dès lors, expliquer le phénomène? Sa pathogénie, pas plus que son étiologie ne sont définitivement établies. Nous pouvons, du moins, exposer ce qui est acquis.

A la base de l'accès hémoglobinurique il y a indiscutablement une *érythrolyse*, c'est-à-dire une destruction plus ou moins considérable d'hématies avec mise en liberté d'hémoglobine; l'érythrolyse entraîne dès lors une *hémoglobinhémie*. Une partie de l'hémoglobine du sérum passe dans les urines et donne l'*hémoglobinurie*; l'autre est transformée dans le foie en pigments biliaires, mais en quantité telle qu'elle provoque la production d'*ictère par polycholie*. Cette genèse peut se traduire par le schéma suivant :

$$\text{Érythrolyse} \rightarrow \text{Hémoglobinhémie} \begin{cases} \nearrow \text{Hémoglobinurie.} \\ \searrow \text{Ictère polycholique.} \end{cases}$$

Toute la pathogénie de l'accès hémoglobinurique réside dès lors dans le mécanisme pathologique de l'érythrolyse.

Est-elle due à une destruction considérable d'hématies parasitées par l'hématozoaire du paludisme et rendues ainsi plus fragiles? Cette opinion, qui semble dès l'abord la plus rationnelle, est en contradiction avec ce qu'on observe dans l'accès pernicieux où, bien que les plasmodium soient en

nombre considérable dans le sang, il ne s'ensuit nullement, en général, d'hémoglobinurie. Nous savons, du reste, que les globules détruits par le plasmodium sont phagocytés par les macrophages de la rate, sans qu'il y ait hémolyse extraglobulaire, c'est-à-dire mise en liberté d'hémoglobine.

Retenons cependant que, expérimentalement tout au moins, l'injection de stromas globulaires serait un facteur d'hémoglobinhémie (Barratt et Yorke, 1911).

L'érythrolyse primordiale est-elle, comme dans les ictères hémolytiques, la conséquence d'une fragilité anormale des hématies ? La question mérite d'être posée depuis que Sacquépée (1908) a montré l'existence, au cours du paludisme, d'ictères hémolytiques nettement caractérisés et qui pourraient être en quelque sorte des formes frustes d'accès hémoglobinuriques. Mais il convient d'ajouter que, d'après les données actuelles sur les ictères par hémolyse, on tend à considérer la fragilité des hématies non plus comme primitive, mais comme secondaire à une sensibilisation du globule par une sensibilisatrice spéciale ou hémolysine (Guillain et Troisier).

A côté de l'influence hémolysante des sels de quinine, du froid, etc., d'autres auteurs ont fait intervenir dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'action d'une hémolysine (Christophers et Bentley, de Blasi, Deecks et James, Simpson, etc.). D'après de Blasi, en particulier, dont les recherches sur le sujet sont nombreuses, le sérum de paludéen, dilué dans le sérum physiologique et chauffé à 55° et à 70°, serait hémolysant 10 fois sur 17 cas de tierce, 2 fois sur 4 cas de quarte; la quinine modifie légèrement ce pouvoir hémolysant. Dans la fièvre tropicale, l'hémolysine existerait 11 fois sur 43 cas; la quinine ne la modifie pas. Ces recherches n'ont pas encore reçu une consécration suffisante. Il est possible que la destruction globulaire résulte de l'influence de cette hémolysine aidée par l'action, également hémolysante, des sels de quinine. Cette hypothèse n'est pas en désaccord avec le fait fondamental de l'affection, l'érythrolyse massive; la mise en liberté de nombreux stromas globulaires, facteur de production d'hémolysine, d'après Barratt et Yorke, la phagocytose considérable de globules détruits par les cellules spléniques et l'endothélium vasculaire, autre facteur de production d'hémolysine, joueraient également un rôle.

Dès lors, sans pouvoir pénétrer le processus intime de ce syndrome, aussi complexe que toutes les hémoglobinuries, on pourrait concevoir la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique sous la forme suivante : en premier lieu, la production d'une hémolysine latente, due soit au développement de l'hématozoaire du paludisme, soit à la destruction globulaire, au niveau de la rate en particulier; puis, ou bien la sensibilisation des hématies, ou bien l'activation de cette hémolysine latente par des causes diverses, *dont la quinine*; de ces réactions naîtraient l'érythrolyse et l'hémoglobinurie.

Il est une autre hypothèse que l'on peut formuler : la fièvre bilieuse hémoglobinurique est sous l'influence d'une race plus particulièrement hémolysante du *Pl. præcox*. Les globules sanguins parasités offrent une fragilité considérable, que révèle d'ailleurs la recherche de la résistance globulaire. C'est dans ces cas que la quinine et les autres médicaments hémolysants, ainsi que l'alcool, les auto-toxines (fatigue, surmenage), les intoxications

alimentaires, la syphilis, enfin une grande cause physique, le froid, mettraient facilement en branle, chez ces sujets, le processus initial d'hémolyse, cause véritable de l'hémoglobinurie.

De même que certaines substances chimiques (chlorate de potasse, nitrites, hydrogène arsenié, toluylendiamine, etc.) dissolvent l'hémoglobine des globules sanguins, de même la quinine ou l'une ou l'autre des causes ci-dessus peut favoriser ou achever la dissolution globulaire chez les sujets dont les hématies sont infectées et partiellement détruites par le plasmodium. Peut-être le degré de minéralisation du plasma, ou les variations dans la proportion des substances lipoïdes jouent-ils un rôle dans le phénomène d'hémolyse, chez ces malades (H. Vincent).

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Diagnostic. — La symptomatologie très spéciale de la fièvre bilieuse hémoglobinurique limite son diagnostic différentiel à un nombre assez restreint de maladies. Nous savons que les éléments caractéristiques de cette affection sont : la *fièvre* (non constante, il est vrai) accompagnée d'*hémoglobinurie* et un *état bilieux* où prédominent les vomissements verts et l'ictère polycholique. Les maladies des pays chauds qu'on peut confondre avec l'accès hémoglobinurique sont donc :

1° Les hémoglobinuries;

2° Les hématuries, dans lesquelles les urines ont une teinte parfois peu différente de celle des hémoglobinuries;

3° Les ictères fébriles.

1° **Hémoglobinuries.** — La confusion de la fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est guère possible avec l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Cette dernière est une véritable maladie constitutionnelle, indépendante du paludisme et des climats malarigènes, durant à peu près toute la vie et liée étroitement à l'action du froid. L'accès se manifeste sans modification de la température, sans vomissement et généralement, même, sans ictère. La vie du malade n'est pas compromise. Nous avons laissé entendre cependant qu'il existait peut-être un point commun entre l'hémoglobinurie *a frigore* et la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette dernière peut survenir aussi à la suite d'un refroidissement.

Il n'y a pas lieu de s'étendre beaucoup sur les autres hémoglobinuries : l'hémoglobinurie d'origine *musculaire* dont l'entité a été surtout admise par Camus, mais qui semble au moins d'une rareté très grande chez l'homme; enfin l'hémoglobinurie d'origine *rénale*, liée le plus souvent à une insuffisance de l'émonctoire rénal, à une rétention chlorurée manifeste et souvent enfin à une infection chronique comme la syphilis. Dans ces deux groupes, comme dans l'hémoglobinurie *a frigore*, les phénomènes infectieux, les vomissements, l'ictère foncé font le plus souvent défaut.

2° **Hématuries.** — *A priori* les hématuries ne sauraient se confondre avec une hémoglobinurie, puisque les premières représentent du sang complet : hématies et plasma, tandis que les autres ne sont faites que de l'hémo-

globine globulaire. Toutefois, quand l'hémoglobinurie est très foncée et qu'il est impossible de voir s'il existe un dépôt de globules au fond du vase d'urines, le diagnostic différentiel peut se poser. Il est même quelquefois important aux colonies, où l'hématurie due à la bilharziose ou à la filariose est si fréquente. Toute confusion est levée par l'examen microscopique des urines : dans le cas d'hématurie, les globules rouges abondent et l'on peut observer les parasites; dans celui d'hémoglobinurie, ils sont, au contraire, très rares.

3° **Ictères fébriles**. — Ici encore les urines ictériques peuvent être si foncées que leur couleur peut faire penser, à un examen un peu rapide, aux urines noires des hémoglobinuriques. Le fait a son importance aux pays tropicaux, en cas de rémittente bilieuse de nature paludéenne, d'ictère infectieux typhiques ou paratyphiques, et surtout de fièvre jaune. L'urine renferme les éléments de diagnostic : l'analyse chimique (réaction de Gubler, etc.), et spectrale permettra de reconnaître l'existence des éléments de la bile et l'absence d'hémoglobine. Si celle-ci existe, comme parfois dans la fièvre jaune, c'est à la fin de la maladie, comme stade ultime et complication, et non au début, comme dans la fièvre hémoglobinurique.

Pronostic. — La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une maladie d'une gravité réelle. Toutes les statistiques fournies à ce sujet sont concordantes. La mort survient dans 15 à 33 pour 100 des cas. La plupart des médecins de la marine et des colonies, dont l'expérience est grande en pareille matière, s'accordent cependant à reconnaître que la gravité de la fièvre hémoglobinurique tend à s'atténuer. Cette gravité est, du reste, influencée par un certain nombre de facteurs, dont les principaux sont :

1° une thérapeutique insuffisante ou irrationnelle : les malades atteints aux colonies et dépourvus d'assistance médicale fournissent un plus grand nombre de décès que ceux qui peuvent être soignés;

2° les antécédents morbides, parmi lesquels : le paludisme grave chronique préparant l'insuffisance spléno-hépatique; la distomatose hépatique entraînant une moindre résistance du foie; l'alcoolisme avec la faiblesse myocardique et la sclérose hépatique consécutives; enfin, une ou plusieurs atteintes antérieures de bilieuse hémoglobinurique, ayant provoqué une *néphrite* plus ou moins accentuée et préparé la rétention azotée et l'urémie.

TRAITEMENT

La question la plus importante dans la thérapeutique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, est celle de *l'opportunité ou de la non-opportunité de la quinine*. Nous venons de voir, en effet, que la relation de la bilieuse hémoglobinurique est des plus étroites avec le paludisme et encore plus étroite avec la quinine. Chez un malade prédisposé à l'hémoglobinurie, le praticien est dès lors dans l'alternative ou de laisser évoluer les accès palustres ou de provoquer, par l'intervention quinique, une crise hémoglobinurique. Certains paludéens, nous l'avons vu, font de l'hémolyse même avec 0,25 centig. de quinine. Mais c'est surtout quand on a recours à la qui-

nisation « héroïqué », avec 2 gr., 3 gr. et même 6 à 8 gr., l'accès hémoglobinurique étant considéré comme un accès pernicieux (Steudel), que la fièvre hémoglobinurique est grave et peut provoquer la mort.

La conséquence logique est que la quinine doit être, tout au moins, donnée avec prudence. C'est l'application du fameux adage : *Primum non nocere.* La règle est donc de ne donner la quinine qu'à faible dose, et même, si l'accès hémoglobinurique paraît grave, de s'abstenir entièrement de ce médicament. L'examen du sang, en révélant l'existence ou l'absence d'hématozoaire, servira de guide au médecin.

Toutefois, il est démontré que l'on peut en même temps remédier à la crise hémolytique et atténuer les effets hémolysants de la quinine en associant le *chlorure de calcium* à cette dernière (H. Vincent).

L'action antihémolytique puissante du chlorure de calcium a été vérifiée expérimentalement. Ce médicament devient un agent quasi spécifique pour enrayer le processus érythrolytique, dès les premières manifestations de l'accès de f. b. h. Il doit être donné à la dose de 3 à 5 gr. par jour, par la voie digestive. Dans les cas très graves, on pourra administrer 1 ou 2 gr. de $CaCl^2$ en injection, dissous dans l'eau physiologique ; mais ces injections sont douloureuses. Le bicarbonate de soude, le sérum artificiel, auraient pour certains auteurs (Carreau) une influence favorable dans la thérapeutique de ce syndrome.

A l'égard des autres symptômes de la maladie, la médication doit être prudente. On ne peut combattre la fièvre, quelle que soit son intensité, ni par les bains froids, ni par l'antipyrine, l'aspirine ou la salipyrine, qui sont susceptibles d'aggraver l'hémoglobinurie. La recommandation paraît également rationnelle pour certains purgatifs, comme le calomel, souvent recommandé, comme l'eau chloroformée, etc., également conseillée dans le but de combattre les vomissements.

Pour les toni-cardiaques, en particulier, le sulfate de spartéine à la dose de 0,02 en injection 5 fois par jour, et l'huile camphrée à la dose de 5 c. c. en injection 3 à 4 fois par jour, sont d'un grand secours. Il en est de même des injections sous-cutanées ou même intraveineuses de sérum artificiel à 9 pour 1000 de NaCl, à la dose de 300 à 500 gr. et même davantage par jour, pour relever la tension sanguine, augmenter la résistance des hématies, favoriser la diurèse. Celle-ci peut enfin, dans les cas d'oligurie et même d'anurie, être excitée par applications de ventouses dans la région lombaire.

PROPHYLAXIE

La quinine, dont nous croyons devoir recommander avec réserve l'emploi dans la thérapeutique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, est au contraire à conseiller dans sa prophylaxie. Celle-ci se confond dès lors entièrement avec celle du paludisme.

En présence du paludisme confirmé, comment prévenir la fièvre bilieuse hémoglobinurique? On peut le faire d'abord en utilisant les doses fractionnées de quinine, de préférence aux doses massives. On peut le faire enfin et

d'une manière très efficace, en employant systématiquement le chlorure de calcium, aux mêmes doses que dans un but thérapeutique, dans tous les cas de paludisme pouvant se compliquer de f. b. h. : c'est le cas du paludisme tropical dans les pays où la fièvre hémoglobinurique est plus répandue, la côte occidentale d'Afrique et le Congo, par exemple.

On ne doit point oublier enfin qu'à l'égard d'une maladie, comme la fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'hygiène générale aux pays chauds : sobriété, alimentation rationnelle et non excessive, habitation salubre, protection contre les anophèles, etc., joue un rôle considérable.

Les paludéens exposés aux crises mélanuriques doivent quitter les pays palustres et être rapatriés, de préférence pendant la saison chaude.

KALA AZAR

Par Charles NICOLLE
Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis.

Le terme Kala Azar est indou et signifie fièvre noire.

Synonymie. — Aux Indes anglaises : splénomégalie tropicale, fièvre Dumdum ; en Grèce, ponos ; en France et en Italie : anémie splénique infantile ; en langage scientifique : leishmaniose humaine généralisée.

Les cas du bassin de la Méditerranée ont été, jusqu'à ces derniers temps, groupés sous les noms de Kala Azar infantile ou Kala Azar méditerranéen, par opposition avec les cas observés dans les foyers asiatiques et désignés sous les noms de Kala Azar indou, Kala Azar indien.

Historique. — La connaissance des premiers cas est obscure, la confusion avec le paludisme a été longtemps complète. L'existence d'une maladie particulière apparut d'abord aux indigènes et médecins des provinces de Bengale (Dumdum) et de l'Assam.

En mai 1913, W. B. Leishmann découvre sur les frottis de la rate d'un enfant des organismes spéciaux qu'il rapproche des trypanosomes ; Donovan les retrouve et, sur ses préparations, Laveran et Mesnil donnent au parasite le nom de *Piroplasma donovani ;* Ross y reconnaît un protozoaire spécial et crée pour lui le genre *Leishmania* ; désormais, le parasite sera désigné sous le nom de *Leishmania donovani.* Tous ces travaux sont de la même année (1903). En 1904, Rogers réussit des cultures non repiquables en sang citraté et constate qu'il s'agit d'un flagellé. Après cette découverte et jusqu'à l'année 1912, le centre des études sur le Kala Azar passe des Indes dans le bassin de la Méditerranée.

En 1904, Laveran reconnaît le premier cas méditerranéen sur une préparation recueillie à La Goulette, par Cathoire ; G. Pianese, à Naples, (1905) devine l'identité du Kala Azar avec certaines anémies spléniques infantiles ; Charles Nicolle (1907) la démontre à Tunis et commence ses recherches expérimentales. Celles-ci le conduisent en quelques mois à la culture du parasite, à la reproduction de la maladie chez le singe et chez le chien, enfin à la découverte, au contact de la maladie humaine, d'une infection naturelle identique chez le chien, la leishmaniose canine. Les années qui suivent, de nombreux cas sont reconnus en Sicile et Italie méridionale, l'étude clinique y est poussée dans ses détails par R. Jemma et ses élèves ; Ch. Nicolle et ses collaborateurs poursuivent leurs recherches en Tunisie ; Arabantinos et Michaelides prouvent l'identité du Kala Azar avec le ponos, maladie infantile de connaissance ancienne en Grèce (cette identité avait été pressentie par F. Mesnil) ; enfin, Laveran entreprend à l'Institut Pasteur de Paris, avec des virus d'origines différentes, d'importantes expériences de

contrôle. Depuis quelques années, Patton et Row ont repris l'étude de la maladie dans les Indes.

Distribution géographique. — **Foyer asiatique :** Indes anglaises (Bengale, Assam, province de Madras), Chine méridionale, Arabie, Turkestan (Taschchent).

Foyer méditerranéen : Tunisie septentrionale (de 1907 à 1918, 54 cas), Algérie (4), Tripoli, Egypte et Soudan égyptien, Grèce insulaire et continentale, Malte, Sicile, Italie méridionale et même centrale (Rome), Espagne (Tortosa, Grenade), Portugal (Lisbonne), Caucase, enfin deux cas en France, mais importés.

La leishmaniose canine, dont l'identité avec le Kala Azar humain semble démontrée, offre la même distribution géographique que lui dans le foyer méditerranéen; elle a été rencontrée récemment à Marseille (E. Pringault); en Asie, son existence n'a été reconnue jusqu'à présent que dans le Turkestan et à Ceylan.

Symptomatologie. — Le Kala Azar, en région méditerranéenne du moins, est presque toujours une maladie de l'enfance, principalement des tout jeunes enfants, d'où le nom qui lui a été donné longtemps de *Kala Azar infantile*. C'est entre 6 mois et 5 ans que se rencontre la majorité des cas. Inconnue au-dessous de 6 mois, la maladie a été exceptionnellement trouvée sur des sujets de plus de 10 ans; le malade le plus âgé, dont l'observation ne soit point discutable, comptait 19 ans. Dans les Indes, la maladie frappe de préférence les jeunes sujets, mais sans se spécialiser à l'enfance.

Le sexe ne semble jouer aucun rôle. En Tunisie, la race italienne offre une sensibilité tout à fait remarquable qu'explique sans doute sa promiscuité avec les chiens.

Début. — Le début est insidieux; il ne peut être fixé d'une façon exacte. Les premiers symptômes observés sont ordinairement mis sur le compte d'une affection banale (évolution dentaire, troubles digestifs, troubles de croissance) ou bien du paludisme.

Ces symptômes consistent en une anémie progressive, accompagnée de poussées fébriles et de troubles gastro-intestinaux. L'enfant (nous prenons le cas ordinaire en pays méditerranéen) maigrit, devient moins gai; il cesse de s'intéresser à ce qui l'entoure et cesse de jouer. S'il s'agit de tout jeunes enfants, les parents ne manquent pas de faire remarquer au médecin que ces enfants n'ont jamais joué. Ils semblent craindre tout effort. L'appétit est généralement conservé, sauf (et non d'une façon constante) au moment des crises digestives. Celles-ci évoluent sous forme de périodes de diarrhée, alternant avec des périodes de constipation.

La pâleur est un signe précoce et l'un des plus importants pour le diagnostic. La fièvre est irrégulière et procède par poussées dont la durée n'excède pas quelques jours, pour reparaître, après un temps variable d'apyrexie.

Etat. — Lorsque le médecin est consulté, les malades présentent d'ordinaire un aspect typique et sensiblement le même.

La *pâleur* domine le tableau, elle est extrême. Ce n'est pas la pâleur terreuse du paludisme, mais une teinte plus blême, d'un blanc mat et trans-

parent. Les muqueuses participent à cette décoloration, en particulier les conjonctives. Cette pâleur s'accompagne d'un amaigrissement profond. La tête est celle d'un athrepsique, les traits donnent une impression de décrépitude enfantine. Le tronc est décharné, les membres squelettiques.

En contraste avec cette maigreur générale, le *ventre* se montre *volumineux*; à sa surface, les veines dessinent un réseau plus ou moins apparent, souvent l'hypocondre gauche paraît plus gros, plus rempli que le droit; dans certains cas, la paroi est amincie au point qu'on voit la rate; d'autres fois, au contraire, il existe du météorisme.

Fig. 1. — Kala Azar.

On remarque fréquemment des *œdèmes* de la face, des mains, des pieds. Ces œdèmes sont blancs, mous, non douloureux, fugaces. Ils ont un début brusque, une durée éphémère et disparaissent souvent aussi soudainement qu'ils sont venus. A la face, ils siègent surtout aux paupières, dont la bouffissure donne à l'enfant un visage de coquelucheux ou de brightique. A partir d'une certaine période, ces œdèmes tendent à envahir la totalité des membres et peuvent devenir définitifs.

La rate est généralement énorme; elle peut remplir l'hypocondre gauche et descendre jusqu'au pubis, mesurant alors, chez un enfant de 2 à 4 ans, jusqu'à 20 centimètres de haut, pour une largeur difficile à apprécier, mais qui paraît moitié moindre. Dans ces cas, l'organe est ordinairement abaissé, tombé même dans l'abdomen, et la main peut en faire le tour. Sa pression ne provoque pas de douleurs.

Le *foie* s'hypertrophie après la rate, mais à un degré moindre; les ganglions sont parfois appréciables, mais demeurent petits. Rien à l'examen des autres organes. Souvent, il existe une légère dyspnée à l'effort.

La *fièvre* offre une allure absolument irrégulière. Procédant au début par poussées, elle finit par s'établir de façon constante sans cesser de conserver cette *irrégularité*, qui est un des caractères de la maladie. Au début, elle dépasse rarement 39°; plus tard, elle peut atteindre 40°. On remarque souvent, dans une même journée, plusieurs accès, coupés par des heures d'apyrexie totale ou relative.

Le pouls est toujours rapide, il s'accélère dans les périodes fébriles.

Les *troubles digestifs* sont les mêmes qu'au début ; leur gravité croît à mesure que la maladie s'aggrave ; cependant, l'appétit est généralement peu touché ; on constate même souvent son exagération et de la boulimie.

Dans l'intervalle des accès, l'enfant demeure inerte, il refuse de marcher, de se tenir debout, suit des yeux, d'un visage sérieux et avec l'expression d'un adulte, les personnes de son entourage, ne rit pas, ne joue jamais et ne témoigne d'une réaction quelconque que pour se refuser aux examens qui semblent le fatiguer ou bien contrarier sa torpeur.

Symptômes inconstants. — Les plus habituels sont des *hémorrhagies :* gingivite ulcéreuse à répétitions, purpura, épistaxis, hémophilie. Assez souvent, on note une *éruption bulleuse discrète*. Le *noma* n'est pas rare.

Durée. Terminaison. — Il est exceptionnel que la mort, terminaison ordinaire, survienne avant le sixième mois qui suit le diagnostic ; une durée d'un an à deux s'observe parfois.

La guérison naturelle est rare.

La *mort* survient après une période de cachexie et de marasme progressifs du fait de la moindre complication ou d'une maladie intercurrente. Elle peut être amenée par le noma ou par l'apparition de crises de suffocation subite (œdème de la glotte).

Fig. 2. — Kala Azar.

Diagnostic clinique. — Le diagnostic est malaisé au début, difficile même à la période d'état, en raison de l'identité du tableau clinique du Kala Azar avec certaines anémies spléniques d'origine paludéenne ou inconnue. On devra suspecter en pays méditerranéen toute anémie fébrile s'accompagnant de troubles digestifs, de pâleur précoce et d'hypertrophie de la rate chez un jeune enfant.

L'absence d'action de la quinine sur la fièvre permettra, dans ces cas, d'éliminer le paludisme, sans autoriser cependant à porter le diagnostic de Kala Azar.

Il existe en effet dans le bassin de la Méditerranée des anémies fébriles avec hypertrophie de la rate de cause inconnue et dont la symptomatologie est celle du Kala Azar. Il est donc de toute nécessité, en présence d'un cas d'anémie splénique infantile, qui a résisté à la quinine, de pratiquer la recherche de l'agent pathogène. *Seul, le diagnostic microscopique donne actuellement une certitude* : nulle observation de Kala Azar basée sur le seul examen clinique ne peut être reçue comme authentique.

Ces réserves faites, ajoutons pourtant que deux données nous ont permis jusqu'à présent, dans certains de ces cas, d'éliminer le diagnostic de Kala Azar : l'âge tout à fait jeune des enfants (aucune des anémies spléniques des cinq premiers mois de la vie, observées par nous, ne relevait du Kala Azar), la dureté extrême, ligneuse de la rate. Cette dureté est surtout appréciable à la résistance de l'organe à l'aiguille, lorsqu'on pratique la ponction.

Diagnostic microbiologique. — C'est le seul valable. Il se fait par la

recherche du parasite dans la petite quantité de sang que donne la *ponction de la rate*. Cette opération est inoffensive, à condition de ne se servir que d'*aiguilles en acier, fines* et *neuves*.

La coloration par la méthode de Giemsa montre, dans les cas positifs, la présence de *leishmania* typiques et toujours nombreuses. Celles-ci sont ou libres ou contenues dans de grandes cellules mononucléaires qui peuvent en héberger un nombre, variant d'une seule à 50 et davantage, ou bien encore dans les débris de ces cellules.

Quel que soit leur siège, les *leishmania* se présentent avec des caractères typiques : éléments arrondis ou plus souvent ovalaires, mesurant dans ce dernier cas de 3 à 4 μ de longueur sur 2 μ à 2 μ8 de large, constitués par une membrane d'enveloppe mince et transparente, un protoplasma homogène et clair, très légèrement coloré en bleu et deux corps chromatiques : le noyau et le blépharoplaste.

Le *noyau*, ovale ou arrondi, occupe ordinairement une situation médiane par rapport au grand axe et voisine d'un des bords de l'élément ; il mesure, dans sa forme ovalaire 1 μ5 à 2 μ5 sur 1 μ à 1 μ5. Le *blépharoplaste*, disposé ordinairement en face de lui, prend une coloration plus intense ; la méthode Giemsa le teinte en rouge grenat, alors que le noyau reste violet ; il affecte ordinairement la forme d'un bâtonnet. L'épaisseur de cet élément ne dépasse pas 0 μ5, sa longueur pouvant atteindre le triple.

Dans les cas où l'examen microscopique du liquide splénique donne un résultat négatif, on pourra en faire la *culture* sur milieu approprié.

En dehors de la ponction de la rate, on a préconisé, dans le même but de diagnostic, celle du foie ou du tibia (par trépanation) ou bien la recherche du parasite dans le sang périphérique ou la sérosité d'un vésicatoire. La trépanation du tibia est une opération dangereuse ; les autres procédés donnent des résultats incertains.

La recherche du pouvoir agglutinant, la réaction de fixation ne donnent rien en pratique.

Anatomie pathologique. — **Constatations macroscopiques**. — Ce qui frappe d'abord à l'autopsie, c'est l'hypertrophie colossale de la rate ; la consistance en est nettement diminuée, lorsque le malade succombe à une période avancée du mal ; à la coupe, l'organe est rouge. Le foie est hypertrophié à un degré moindre et hyperémié. La moelle des os est très rouge. Les autres lésions, notées dans les rares autopsies qui ont été pratiquées, n'offrent rien de spécial.

Constatations microscopiques. — Du côté de la rate, hyperémie considérable, ectasie des lacunes vasculaires que remplissent de nombreuses cellules mononucléaires gorgées de *leishmania* ; ces cellules sont d'origine endothéliale. Les lésions du foie consistent essentiellement en une hypertrophie des cellules endothéliales des vaisseaux qui font saillie dans la lumière et contiennent un nombre considérable de parasites. *La moelle osseuse, plus envahie que la rate*, montre comme elle une prolifération considérable des cellules endothéliales.

Traitement. — Le traitement de choix du Kala Azar consiste dans les injections intraveineuses d'émétique, suivant la technique de Di Cristina et

Caronia : inoculations répétées tous les deux jours d'une solution d'émétique à 1 pour 100 en commençant par 2 centigrammes et en allant jusqu'à 10. La durée du traitement varie de 15 à 40 jours; la dose injectée de 25 à 85 centigrammes. La mortalité est tombée du fait de ce traitement de 90 à 10 pour 100. La quinine, la splénotomie, les inoculations de cultures de *leishmania* mortes sont sans action.

Parasitologie. — Les *leishmania* se cultivent facilement dans l'eau de condensation des tubes de gélose au sang préparés suivant la formule de Novy-Mac Neal, modifiée par Charles Nicolle : gélose, 14 gr. sel marin 4 gr. eau distillée 900 c. c. Le milieu est distribué en tubes qu'on stérilise; à chaque tube, liquéfié au préalable à 55°, on ajoute le quart de son volume de sang de lapin.

Dans ce milieu, le parasite montre comme dans l'organisme ses deux corps chromogènes typiques; mais il est allongé, pourvu d'un *cil* qui naît du blépharoplaste et mobile. C'est un infusoire flagellé. Il se multiplie par division longitudinale. Les cultures sont indéfiniment repiquables.

Le virus (rate, moelle osseuse, foie) du Kala Azar, inoculé dans la cavité péritonéale du *singe* et du *chien*, détermine chez eux une infection identique à la leishmaniose humaine, mais plus bénigne. Les chiens en guérissent ordinairement et présentent même souvent des infections avortées. D'autre part, le virus perd de son activité par les passages. Les souris et rats offrent une très légère sensibilité.

Les cultures ont peu de virulence.

Étiologie. — La coexistence géographique de la *leishmaniose naturelle du chien* avec le Kala Azar humain, l'identité des deux maladies, la sensibilité du chien au virus humain, l'égale sensibilité du singe aux deux virus, semblent prouver, en pays méditerranéen tout au moins, l'*origine canine* du Kala Azar devinée et soutenue par Charles Nicolle. C'est probablement par les puces que se fait la transmission de la maladie du chien à l'homme et du chien au chien. Cependant la démonstration expérimentale manque encore.

Prophylaxie. — Elle doit être dirigée contre les chiens et contre les parasites cutanés de l'homme et du chien.

Principaux travaux généraux sur la question. — Charles Nicolle. Le Kala Azar infantile, *Annales de l'Institut Pasteur*, mai et juin 1909. — R. Jemma et di Canata. Sull' anemia da Leishmanie nei bambini. *Istituto di Clinica pediatria della R. Universita di Palermo*, 1910. — A. Laveran et Ch. Nicolle. Le Kala Azar méditerranéen ou infantile. Rapport présenté à la section de Médecine et Hygiène tropicale du *XVII^e Congrès international de Médecine* (Londres, 1913). — A. Laveran. *Leishmanioses, Traité général*, Paris, Masson, 1917. — Cf. également, à partir de 1908, les périodiques suivants : *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, *Bull. de la Soc. de Pathologie exotique*, *Bull. de l'Institut Pasteur*, *Pediatria*, *Pathologica*, etc., et *Kala Azar Bulletin*.

BOUTON D'ORIENT

Par Charles NICOLLE

Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis.

Synonymie. — Les caractères si spéciaux du bouton d'Orient ont fait penser aux premiers médecins qui l'ont observé dans les différentes régions où il se localise qu'il s'agissait pour chaque lieu d'une maladie particulière, d'où la multiplicité des noms sous lesquels il a été désigné et chaque fois redécouvert : Clou de Biskra (sud algérien), clou de Gafsa (sud tunisien), bouton du Nil (Egypte), bouton d'Alep (Syrie), bouton du Yemen (Arabie), bouton de Dehli (Indes), etc.

Le terme général de bouton d'Orient est de Willemin. En langage scientifique, la maladie se nomme leihsmaniose cutanée.

Historique. Distribution géographique. — La première description médicale du bouton d'Orient remonte à 1756 ; elle est due à Russel, qui l'observa à Alep. Son agent pathogène a été découvert en 1903 par l'Américain Wright, qui le désigna sous le nom d'*Helcosoma tropicum*, terme qui fut changé en celui de *Leishmania tropica* par Laveran et Mesnil, en raison de la parenté de cet organisme avec le parasite du Kala Azar. Les premières cultures et inoculations aux animaux furent réalisées par Ch. Nicolle.

Le bouton d'Orient est à peu près localisé à une bande de territoire, étendue du Maroc à l'Inde anglaise et correspondant à des régions montagneuses voisines de zones désertiques. On en a décrit dans ces derniers temps quelques cas en Sicile ; peut-être sont-ils d'importation américaine. Nous verrons, en effet, à la fin de ce chapitre, qu'il existe dans l'Amérique du Sud des leishmanioses cutanées qui ne semblent pas identiques au bouton d'Orient classique de l'Ancien Monde.

Symptomatologie. — La maladie débute après un temps d'incubation variable, jamais moindre de 15 jours et qui peut atteindre plusieurs semaines ou quelques mois. Cette longue durée de l'incubation paraît évidente lorsqu'un malade constate sur lui l'apparition de lésions un temps appréciable après qu'il a quitté une région à boutons d'Orient. Dans le cas d'inoculation expérimentale à l'homme, l'incubation dure ordinairement une dizaine de jours, mais elle peut, dans ce cas aussi, être infiniment plus longue (7 mois dans un cas, Ch. Nicolle).

La lésion débute par une papule rouge légèrement saillante, siégeant sur une région découverte. L'élément peut en demeurer là et guérir, après un temps variable, sans avoir été, s'il est unique, jamais diagnostiqué. Mais le plus souvent, le bouton ne tarde pas à s'étendre ; il se couvre en même temps de fines squames, puis, à la suite d'un léger grattage ou sans cause appréciable, il s'établit en son centre un léger suintement d'un liquide

identique au sérum sanguin le plus clair. Ce liquide se concrète et forme une croûtelle jaunâtre, humide et adhérente que l'ongle arrache facilement. A ce stade encore, la lésion peut guérir sans laisser de traces durables.

A un stade plus avancé, on se trouve en présence d'une ulcération de dimensions variables à bords irréguliers, festonnés et taillés souvent à l'emporte-pièce. Cette ulcération occupe le centre d'un large placard érythémateux et induré, de couleur rouge sombre, entouré dans les cas typiques d'une couronne de petits éléments papuleux semblables au bouton primitif et pouvant évoluer comme lui. Dans les cas anciens et graves, la lésion forme un gâteau pouvant présenter un diamètre de dix à douze centimètres, surélevé, constitué par une ou quelques ulcérations suppurantes et entouré d'une auréole érythémateuse ou de boutons secondaires nombreux formant des saillies distinctes.

La réparation, dans ces cas, est particulièrement lente ; dans aucun elle n'est rapide et demande, même quand le bouton en reste au stade de lésion suintante, un minimum de deux à trois mois. Une cicatrice irrégulière, gaufrée, pigmentée et indélébile, formée de la réunion de multiples petites cicatrices déprimées, permet le diagnostic rétrospectif.

Il n'est pas rare que l'évolution totale s'étende sur six mois, même un an.

Le bouton d'Orient peut être unique ; les cas à trois ou quatre boutons sont les plus fréquents ; on peut en observer à la fois dix ou douze ; on en aurait vu jusqu'à quarante et même soixante-dix-sept sur le même malade.

Unique ou multiple, le bouton d'Orient a pour siège les parties découvertes : face (surtout chez les enfants), mains, poignets, régions supérieures du tronc. Dans les pays où sévit la maladie, le climat et les habitudes étendent singulièrement le champ des régions que l'on découvre la nuit. La paume des mains, la plante des pieds, le cuir chevelu sont généralement indemnes.

Il est évident qu'une lésion ouverte comme le bouton d'Orient et aussi durable expose, dans certains cas, les malades qui en sont porteurs aux infections secondaires des plaies et ulcères chroniques : lymphangites, érysipèle, etc. Mais ces complications sont relativement peu communes.

Diagnostic clinique. — Pour le médecin des régions à bouton, le diagnostic s'impose ; la maladie ne ressemble en effet à aucune autre. Pour celui qui n'en a pas vu, l'évolution est assez spéciale pour qu'il y reconnaisse une lésion particulière. Contrairement à ce qu'on lit dans la plupart des traités ou manuels, le diagnostic ne se pose pas et n'hésite jamais entre le bouton d'Orient d'une part et de l'autre l'ecthyma, une gomme syphilitique, une lésion tuberculeuse. On ne met aucune étiquette sur le mal par ignorance ou bien on reconnaît à coup sûr le bouton d'Orient. Dans les pays atteints, les indigènes en font le diagnostic.

S'il y avait hésitation, l'examen microscopique suffirait à lever les doutes.

Diagnostic microscopique. — ***Anatomie pathologique***. — Le produit à prélever pour l'examen ne doit pas être le pus qui s'écoule des ulcères anciens et qui ne contient que des bactéries banales avec des débris leucocytaires, mais le tissu non envahi encore par la suppuration et qui constitue

la zone périphérique de l'ulcération. N'importe quelle partie du bouton convient, par contre, si celui-ci n'est pas ouvert ou s'il est encore à la période de suintement séreux.

Une coloration au Giemsa y montre la présence des *leishmania* avec leurs caractères typiques. L'identité du parasite est complète avec celui du Kala Azar. Il est donc inutile que nous répétions ici une description donnée avec quelques détails au chapitre qui précède. Comme les *leishmania* du Kala Azar, celles du bouton d'Orient sont ou bien libres ou bien contenues dans de grandes cellules mononucléaires, qui peuvent en héberger un nombre considérable.

La lésion du bouton d'Orient est caractérisée par une accumulation de ces cellules d'origine endothéliale ; tout ce qu'on peut observer en outre est l'effet des infections bactériennes secondaires.

Parasitologie. — La *Leishmanio tropica* ne diffère en rien de la *Leishmania donovani*. Elle cultive sur le même milieu et les repiquages peuvent en être faits de façon indéfinie. Virus et cultures sont pathogènes pour le singe et le chien, chez lesquels il est ainsi facile de reproduire des boutons typiques (Ch. Nicolle). Les autres animaux paraissent réfractaires.

Etiologie. — Le siège exclusif des boutons sur les parties découvertes fait penser au rôle d'un insecte transmetteur. La localisation de la maladie dans certaines régions semble bien indiquer qu'il existe là un facteur spécial ou un ensemble de facteurs qui ne se rencontrent pas dans les pays indemnes. S'agit-il de l'insecte même ou bien d'un réservoir particulier de virus (animal naturellement infecté), nous l'ignorons et c'est de ces deux côtés à la fois qu'il convient de porter les recherches.

Toutes les races, indigènes ou non, sont sensibles au bouton d'Orient ; les nouveaux venus, dans les pays atteints, paraissent toujours plus frappés. Une première atteinte semble donner une immunité durable et il y a sans doute de nombreux cas frustes et insoupçonnés.

Traitement. — Le bouton d'Orient est une affection tenace. On ne peut rien espérer contre elle de médicaments employés en solutions faibles ou pommades. Il faut, pour agir, détruire à la fois la totalité des parasites et par conséquent largement le tissu qui les héberge. Une demi-intervention ne ferait qu'ouvrir une brèche nouvelle à l'infection.

Le traitement qui a donné jusqu'à ce jour le moins inconstant résultat a été préconisé par Benoit (de Gafsa) ; il consiste à décaper la lésion et à en saupoudrer la surface avec le permanganate de potasse en poudre. On obtient ainsi, dans la plupart des cas, la destruction en masse des tissus et des parasites ; si on échoue, on devra recommencer. Cette méthode brutale et douloureuse ne s'applique pas évidemment aux boutons de la face, ni aux lésions très étendues. Pour celles-ci, on se contentera de pansements antiseptiques et on attendra la guérison naturelle. La radiothérapie serait à tenter, elle nous a donné un résultat favorable. On a publié quelques cas de guérison par l'emploi des injections intra-veineuses d'émétique suivant la méthode que nous avons exposée au chapitre Kala Azar.

Les leishmanioses cutanées américaines. — Sous les noms d'*Espundia* (Pérou) et *Buba* (Brésil), les médecins sud-américains ont décrit récemment

une maladie cutanée, voisine du bouton d'Orient, mais qui, contrairement à lui, attaque en outre les muqueuses : voile du palais, fosses nasales, et peut déterminer, par sa gravité et sa longue durée, des mutilations profondes du nez et de l'arrière-gorge. Il ne s'agit plus d'un an, terme déjà si long dans le cas de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde, mais de plusieurs années (10, 15, jusqu'à 30 ans). Bueno de Miranda a démontré que l'agent était, dans ces cas encore, une *leishmania*, identique par ses caractères à celle du bouton d'Orient ; l'étude expérimentale n'en est pas actuellement avancée, mais on peut affirmer qu'il s'agit d'une maladie et d'un parasite distincts et dont les conditions étiologiques doivent être spéciales. Le meilleur traitement consisterait dans les injections intraveineuses d'émétique.

Nous avons dit plus haut qu'on devait, à notre avis, suspecter l'origine américaine et par là même la nature de certains boutons d'Orient décrits récemment en Sicile. Il est possible que les leishmanioses américaines soient actuellement en voie d'introduction en Europe du fait du retour en leur pays d'Italiens émigrés dans l'Amérique latine.

TRICHINOSE

Par le Docteur Ch. JOYEUX

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

La trichinose est une affection causée par un Nématode : *Trichinella spiralis* (Owen, 1835), dont les embryons se fixent dans les muscles.

Historique. — Avec R. Blanchard (1), nous pouvons admettre quatre périodes dans l'histoire de la Trichine.

I. **Observations précédant la découverte du parasite.** — On attribue généralement la première observation, assez vague, à Tiedemann d'Heidelberg (1821). Cet auteur, à l'autopsie d'un goutteux, trouve des concrétions pierreuses dans le tissu conjonctif de la plupart des muscles, ainsi que dans les parois des artères. Il est difficile aujourd'hui de savoir s'il s'agissait vraiment de Trichine, les pièces anatomo-pathologiques n'ayant pas été conservées.

En 1828, Peacock dépose au musée du Guy's hospital de Londres un fragment de muscle trichiné, sans en reconnaître la nature.

En 1833, Addison, au cours d'une autopsie faite à ce même hôpital, découvre des concrétions répandues dans tout l'organisme. Il en soupçonne le caractère parasitaire et les assimile à des cystiques.

II. **Découverte du parasite**. — En 1835, Paget, au St. Bartholomew's hospital, découvre de petits vers dans les kystes musculaires d'un malade ayant succombé à la tuberculose et au mal de Bright. D'autre part, Owen, chez plusieurs personnes voit également le parasite qu'il appelle *Trichina spiralis*. Il constate que le kyste est une réaction de l'hôte et peut contenir plusieurs Nématodes.

A la suite de ces découvertes, plusieurs observations de trichinose sont publiées : notamment celle de Wood (1835), qui signale de violentes douleurs musculaires chez son malade.

Jusqu'à la fin de 1836, la maladie est étudiée en Angleterre; à partir de cette époque, c'est surtout en Allemagne que vont se poursuivre les travaux qui élucideront la biologie du Ver. Signalons cependant les publications américaines de Borrditch (1842) et de Leidy (1847). Ce dernier découvre des larves dans un jambon, mais l'importance de cette observation échappe complètement aux hygiénistes.

De nombreux cas de trichinose sont alors publiés, cependant l'étude zoologique du Ver fait peu de progrès. Von Siebold (1844) et Dujardin (1845) le reconnaissent comme un Nématode, probablement à l'état larvaire. Dujardin pense même que l'apparition de la Trichine dans les

1. Trichinose, *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*. Paris, Masson, 1885.

muscles « est encore un des plus puissants arguments en faveur de la génération spontanée de certains Helminthes ».

Luschka donne une bonne description du Ver : la partie effilée représente l'extrémité antérieure et non la postérieure, ainsi qu'on le croyait généralement. La cuticule est striée et l'animal possède un tube digestif.

III. **Étude du cycle évolutif de la Trichine.** — Herbst (1848) démontre le premier que la Trichinose se contracte par ingestion de viande parasitée. Un blaireau nourri de muscles de chien trichiné s'infeste; d'autres chiens ayant absorbé à leur tour la chair du blaireau sont contaminés. Malheureusement Herbst commit de regrettables confusions entre le Ver étudié et d'autres Nématodes, notamment les Filaires.

A partir de 1855, Küchenmeister, Leuckart, Virchow se livrent à de nombreuses expériences dans le but d'élucider l'histoire de la Trichine. C'est d'ailleurs l'époque féconde en découvertes helminthologiques dues à Leuckart et à ses élèves. Voici les principaux points de l'histoire de notre Ver. Küchenmeister fait avaler à un Chien des muscles humains parasités, mais n'observe que de la diarrhée chez l'animal (sans doute la dose ingérée était trop considérable). Trompé par la présence de Trichocéphales, il croit pouvoir établir une relation entre les larves de Trichine et les Trichocéphales adultes. Cette erreur fut partagée par Leuckart pendant un certain temps. Virchow (1859), sacrifiant un chien quatre jours après l'avoir infesté, observe de nombreuses Trichines en train de développer leurs produits sexuels. D'autre part, Leuckart constate que le Nématode arrive rapidement à maturité sexuelle dans l'intestin du Chien et décrit la forme adulte, jusqu'alors inconnue. Virchow, peu après, expérimentant sur le Lapin, conclut que les embryons, nés dans l'intestin, vont s'encapsuler dans les muscles. Ces faits sont confirmés par Leuckart.

Enfin Leuckart publie, en 1860, ses « Untersuchungen über *Trichina spiralis* » où il décrit le cycle évolutif de Nématode. Dans l'intervalle, on a infesté expérimentalement un grand nombre d'animaux.

IV. **Étude de l'action pathogène du parasite.** — Zenker, à Dresde, en 1860, fait l'autopsie d'une femme morte d'une affection que l'on croyait être la fièvre typhoïde, accompagnée toutefois de très vives douleurs musculaires. Il découvre des larves de Trichine dans les muscles et des adultes dans les matières fécales. D'après les renseignements fournis par la famille de la défunte, la maladie aurait été contractée en mangeant de la viande de porc malsaine. Celle-ci, qui avait été salée et conservée, est examinée par Zenker; il y trouve le parasite en grande abondance. Cette observation, publiée, attire l'attention des médecins, et bientôt on signale de tous côtés des cas isolés ou même des épidémies de trichinose; on s'aperçoit qu'elle a été souvent méconnue et de nombreux diagnostics erronés sont ainsi établis rétrospectivement. L'opinion publique s'émeut et d'énergiques mesures sont prises, réglementant le commerce de la charcuterie; elles sont adoptées dans les pays où sévit la trichinose.

Nous pouvons considérer la période historique comme terminée à ce moment. Les grandes découvertes sont faites, il ne reste que quelques points de détail à préciser.

ÉTUDE ZOOLOGIQUE DU PARASITE

Notions zoologiques. — Le parasite qui cause la trichinose est un Ver appartenant à la classe des Nématodes; nous allons le classer et le définir d'après la récente étude de Hall (1916) sur les animaux de ce groupe. La famille des *Trichinellidæ* Stiles et Crane, 1910, se divise en trois sous-familles : *Trichinellinæ* Ranson, 1911; *Trichosominæ* Hall, 1916; *Trichurinæ* Ransom, 1911. La première seule nous intéresse; elle a comme genre type : *Trichinella* Railliet, 1895, dont l'espèce type est *Trichinella spiralis* (Owen, 1833), agent de la trichinose. Owen, nous l'avons vu, avait appelé ce parasite *Trichina spiralis*; mais A. Railliet a établi que le genre *Trichina* était déjà employé dans la nomenclature zoologique et il a proposé le nom de *Trichinella* (1895). Ce dernier terme a été universellement adopté.

Avant d'étudier en détail l'histoire de *Trichinella spiralis*, commençons par donner une idée générale de son développement. Les mâles et les femelles s'accouplent dans l'intestin grêle de l'hôte; les femelles vivipares donnent naissance à des larves qui vont s'encapsuler dans les muscles. Pour que l'évolution se continue, il est nécessaire que ces larves se retrouvent dans l'estomac d'un nouvel hôte. Là, elles sont mises en liberté, passent dans l'intestin où elles deviennent adultes, puis le cycle recommence. L'Homme n'est donc qu'un hôte occasionnel; sa chair n'étant pas consommée, les Trichines qui peuvent se trouver encapsulées chez lui ont peu de chances de poursuivre leur développement. Par contre, les Rats et les autres animaux qui s'entre-dévorent constituent des hôtes favorables chez lesquels le cycle du parasite s'accomplit normalement.

Étudions maintenant en détail ces diverses phases. Commençons par les adultes qui se trouvent dans l'intestin de leur hôte.

Adultes. — Les adultes sont de petits vers ronds, légèrement renflés à leur partie postérieure. Ils ont comme dimensions : 1 mm 4 à 1 mm 6 sur 40 μ pour le mâle; 3 à 4 millimètres sur 30 à 60 μ pour la femelle. Leur corps est recouvert d'une cuticule mince, plus transparente chez le mâle, finement stratifiée et striée transversalement. Cette striation est d'ailleurs difficile à apprécier. Au-dessous de la cuticule se trouve un hypoderme à noyaux rares, puis une couche musculaire entourant tout le corps. L'extrémité antérieure porte la bouche; elle est effilée et ne diffère pas dans les deux sexes. L'extrémité postérieure, plus obtuse, présente chez le mâle une paire d'appendices formant une pseudo-bourse copulatrice. Il est donc facile de distinguer les mâles des femelles.

Le tube digestif débute par une bouche nue, puis vient un œsophage présentant de curieuses particularités. Dans son tiers antérieur, c'est un simple canal, de section triangulaire, mais dans ses deux tiers postérieurs, il est entouré de larges cellules (Zellkörper de Leuckart) formant un cordon d'aspect moniliforme. Leur protoplasma est granuleux, leur noyau volumineux. La signification physiologique de cette gaine cellulaire est discutée: il est probable qu'elle joue un rôle d'absorption, compensant l'étroitesse et le peu de mobilité de l'œsophage.

Ch. Joyeux.

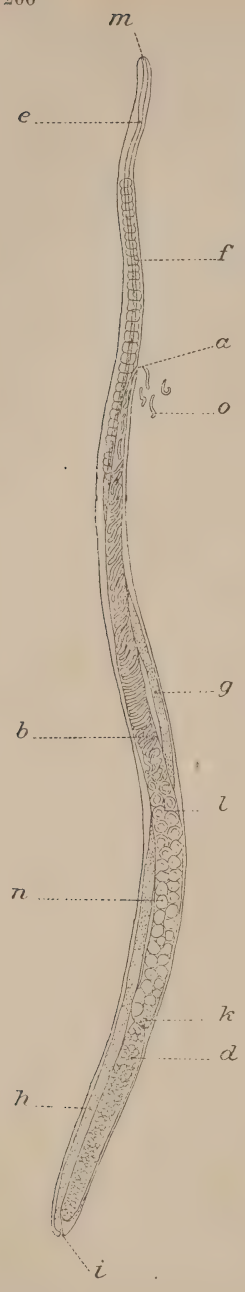


Fig. 1. — *Trichinella spiralis* femelle. — *a*, vulve; *e*, œsophage; *f*, cellules entourant l'œsophage; *g*, intestin moyen; *h*, intestin postérieur; *i*, anus; *k*, réceptacle séminal; *l*, utérus; *m*, bouche; *n*, œufs murs; *o*, embryons. D'après NEUMANN et MAYER.

A l'extrémité postérieure de l'œsophage se trouvent deux cellules placées obliquement par rapport aux précédentes et dont le protoplasme est finement granuleux; elles ont l'aspect de deux petits cæcums. L'intestin, qui fait suite à l'œsophage, est renflé, puis s'amincit. Ensuite vient un rectum pourvu d'une épaisse paroi musculaire, sa surface interne est tapissée d'une cuticule.

Les organes génitaux mâles consistent en un testicule unique, situé dans la partie postérieure du corps. Ce testicule allongé dans le sens du grand axe possède 430 à 450 μ de long, sur 30 μ de large. Au niveau du premier quart de l'intestin, il se continue par un canal déférent dirigé d'abord en avant, qui se réfléchit peu après, au niveau de l'union de l'œsophage avec l'intestin, et gagne alors l'extrémité anale. Avant d'y arriver, il se dilate en une vésicule séminale, réservoir allongé bourré de spermatozoïdes et finalement se jette dans la partie postérieure du rectum formant avec lui un cloaque. Nous avons déjà dit que les organes génitaux externes étaient représentés par deux expansions jouant le rôle de bourses copulatrices.

Il existe également en arrière de l'orifice cloacal deux paires de papilles : les antérieures hémisphériques, les postérieures coniques. Contrairement à beaucoup d'autres Nématodes, *Trichinella spiralis* mâle ne possède pas de spicules destinés à maintenir l'ouverture vulvaire béante pendant l'accouplement. Probablement pour en tenir lieu, il peut y avoir évagination du cloaque à la volonté de l'animal, il se forme ainsi un appendice qui se recourbe sur la face ventrale, et s'introduit dans la vulve.

Les organes génitaux femelles sont composés d'un ovaire impair, orienté comme l'était le testicule, suivant le grand axe de la partie postérieure du corps. Un étranglement le sépare de l'oviducte qui lui fait suite et se dirige en avant. Cet organe se renfle en un réceptacle séminal où séjourneront les spermatozoïdes; il se dilatera très considérablement pendant la maturation des œufs et le développement des embryons. Il se termine par une vulve, qui s'ouvre au cinquième antérieur du corps sur la face ventrale. Les ovules prennent naissance dans l'ovaire et s'accumulent dans cet organe jusqu'à l'accouplement. Un sphincter les empêche de passer dans l'oviducte. La copulation ayant eu lieu, les spermatozoïdes se trouvent injectés

dans le réceptacle séminal. Les œufs y arrivent alors, sont fécondés et commencent à se développer. On peut suivre toutes les phases de leur évolution dans l'appareil femelle; ils mûrissent en se rapprochant de la vulve. Les œufs sont presque sphériques, leur diamètre est de 30 à 40 μ. Ils sont entourés d'une mince membrane vitelline. La segmentation s'opère et bientôt on voit apparaître l'embryon. La membrane vitelline se détruit à ce moment et la larve est expulsée par la vulve.

Ponte. — Nous avons dit que les Trichines mâles et femelles se trouvaient dans l'intestin. C'est là que s'accomplit la fécondation et les anciens auteurs pensaient tout naturellement que la ponte devait avoir lieu dans la cavité intestinale. Cependant il était tout à fait exceptionnel de retrouver des larves dans cet organe chez les animaux infestés expérimentalement. Cerfontaine et Askanazy (1891-1893) ont simultanément élucidé le mécanisme de la ponte. Les femelles fécondées s'enfoncent dans la paroi intestinale de leur hôte; c'est là que les embryons sont mis en liberté. A quel endroit précis se fait cette ponte? Askanazy et Cerfontaine ont vu dans la plupart des cas les femelles dans la muqueuse, quelquefois cependant ils les ont trouvées dans le mésentère et les ganglions lymphatiques. D'après Staubli (1), ce fait tient à ce que les autopsies des animaux en expérience ont été faites trop longtemps après leur mort. En se plaçant dans de bonnes conditions, on constate que les femelles ne pénètrent jamais au delà de la muqueuse. Romanovitch (2), reprenant ces expériences, arrive à la même conclusion. Les femelles ne dépassent jamais la *muscularis mucosæ*. Parfois même le corps entier ne pénètre pas, la partie antérieure seule est engagée. Les femelles se voient soit dans les culs-de-sac des glandes de Lieberkühn, soit dans l'intérieur des vaisseaux lymphatiques des villosités. Le canal est alors considérablement distendu par le Ver, mais il reprend plus haut son calibre normal. D'après Staubli et Askanazy, les mâles pourraient aussi pénétrer dans la paroi intestinale.

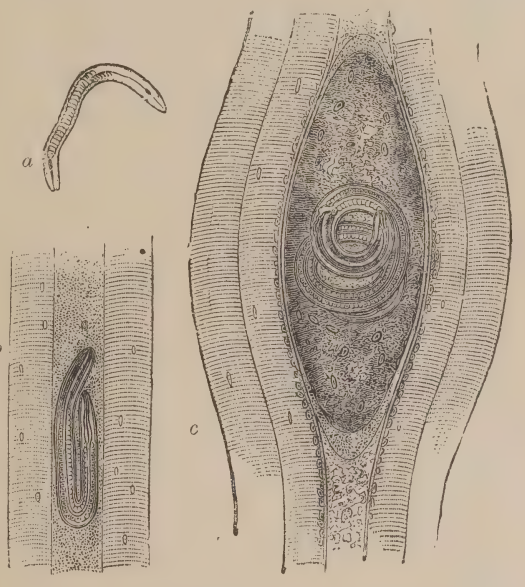


Fig. 2. — *Trichinella spiralis.*
a, Embryon; *b*, Embryon venant d'arriver dans un muscle; *c*, le même quinze jours plus tard (trichine enkystée), *in* Claus.

1. *Trichinosis*, in-8° de 300 p., Wiesbaden, 1909.
2. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXVI, p. 351-370, 1912.

Reste à savoir quel chemin prennent les larves pour se disséminer dans l'organisme. Zenker, le premier, les a vues dans le sang. Cette découverte a été confirmée par un grand nombre d'auteurs. On les recherche en centrifugeant le sang et en examinant le culot. Elles apparaissent au cinquième, quelquefois au septième jour après l'infestation, et restent jusqu'au seizième. Mais elles ont pu gagner la circulation par deux voies différentes : la veine porte ou le canal thoracique. A la suite des expériences de Leuckart, Askanazy, Staubli, Brumpt, Romanovitch, on admet généralement que c'est la voie lymphatique qui est suivie. Les larves suivent donc la circulation lymphatique, finalement arrivent dans le sang qui les dissémine.

Cependant, un certain nombre de larves naissent dans l'épaisseur même de la muqueuse. On en retrouve dans le péritoine. La cavité pleurale en contient, d'après Romanovitch; le péricarde, d'après Leuckart. Romanovitch admet qu'il s'agit de fausses routes. Il a vainement essayé d'infester un cobaye par inoculation intrapéritonéale de larves vivantes. Elles ont donc péri dans cet organe, ne se trouvant pas en milieu favorable.

La ponte dure environ un mois. Une seule femelle peut donner de 10 000 à 15 000 embryons. La larve, à son éclosion, est douée de mouvements très vifs; elle mesure 90 à 100 μ sur 6 μ. Sa forme est cylindrique, effilée à l'extrémité postérieure. Le tube digestif apparaît déjà et l'on distingue les ébauches de l'œsophage et de l'intestin. Le courant sanguin la transporte dans les muscles; elle y continue son développement.

Larve encapsulée. — On a beaucoup discuté sur la place exacte où s'accomplit cette évolution. A la suite des travaux de Chatin, les auteurs pensaient que la larve s'arrête dans le tissu conjonctif interfasciculaire sans pénétrer à l'intérieur du faisceau musculaire. Cependant Virchow et son école étaient d'un avis opposé. Les récentes recherches de Staubli et de Romanovitch ont montré le bien-fondé de cette seconde manière de voir. Les larves se développent dans le faisceau musculaire primitif. On constate chez ce dernier une disparition de la striation transversale, puis le remplacement du tissu noble par une substance amorphe; les lésions s'accentuent, s'agrandissent et la fibre se détruit. La larve à ce moment, c'est-à-dire du 14^{e} au 16^{e} jour après l'infestation, a environ 400 μ de longueur; les ébauches de l'œsophage et de l'intestin sont indiquées; elle s'enroule sur elle-même en spirale. Cependant la partie extérieure de la loge qui la contient s'épaissit et la capsule proprement dite se développe. Elle a la forme d'un citron de 400 μ sur 250, le grand axe étant dirigé dans le sens des fibres musculaires. Ultérieurement, la périphérie de cette capsule peut subir une dégénérescence graisseuse, des amas adipeux se déposent à ses pôles, puis s'accumulent tout autour. L'intérieur de la capsule peut même être envahi et la larve périt alors. Ce fait se voit souvent dans la couche de lard des porcs trichinés. Ultérieurement on peut observer la dégénérescence calcaire; les capsules deviennent blanches, opaques, facilement visibles à l'œil nu. Il se forme des dépôts de carbonate et de phosphate tribasique de chaux. Généralement ce phénomène ne s'observe qu'au bout de plusieurs mois, parfois de plusieurs années; nous verrons, en étudiant la vitalité des Trichines, qu'il peut être très tardif.

Chaque capsule ne renferme ordinairement qu'une larve, mais on en trouve parfois jusqu'à sept. Elles mesurent 800 μ à 1 millimètre de long; effilées en avant, arrondies en arrière. Leur développement est très avancé et nous y trouvons tous les organes décrits chez l'adulte. Les téguments sont formés, ainsi que la couche musculaire. Le rectum du mâle n'a pas atteint sa taille définitive, qui lui permettra de s'évaginer pendant la copulation. Les organes génitaux existent également; cependant le canal déférent et l'oviducte sont peu marqués. La bourse copulatrice du mâle est déjà présente et la vulve de la femelle se voit sous l'aspect d'un pertuis infundibuliforme.

Dernière mue. — Cette larve demeure ainsi encapsulée jusqu'à ce que les circonstances favorables l'amènent dans l'estomac d'un nouvel hôte. Elle peut donc rester très longtemps à ce stade. Chez le porc, 11 ans après l'infestation, Dammann a trouvé une très faible calcification des capsules; les larves de Trichines, encore vivantes, ont pu se développer chez un autre animal. Chez l'Homme, Klopsch (1863) a retrouvé les parasites 24 ans après l'infestation. Babès (1907), faisant l'autopsie d'un individu qui avait présenté 21 ans avant des symptômes de trichinose, a constaté la présence de larves qu'il a pu faire développer chez le Chien. La survie du parasite encapsulé peut donc être considérable, s'il n'y a pas eu dégénérescence graisseuse ou calcaire.

Dans le tube digestif du nouvel hôte, la larve n'aura plus qu'à muer une dernière fois pour devenir adulte. Elle se trouvait donc à l'avant-dernier stade, mais ses mues antérieures paraissent assez mal connues; seule la dernière a été étudiée récemment par Schwartz[1], Voici en quoi elle consiste. Si l'on traite les larves encapsulées par le suc gastrique artificiel, ou mieux par le suc gastrique naturel obtenu en pratiquant une fistule chez le Chien, on voit les capsules se gonfler puis éclater au bout d'une dizaine de minutes. La macération dans un acide ou un alcali dilué ne provoque pas l'éclosion. Les larves mises en liberté dans l'estomac n'y séjournent pas longtemps et gagnent rapidement l'intestin. Là, elles restent un certain temps avant de muer; il est nécessaire que les sucs intestinaux aient produit sur elles une action stimulante. Dès qu'elles l'ont subie, la mue a lieu, même si on les retire de l'intestin et qu'on les place en milieu inerte, comme l'eau physiologique. La chaleur favorise cette mue, le froid la gêne. Le suc intestinal n'a donc fait qu'amorcer l'opération, qui se continue d'elle-même. Si, au contraire, on retire les larves de l'intestin avant que l'action stimulante se soit fait sentir, on les voit s'enrouler en spirale comme elles l'étaient dans la capsule; il est impossible de les faire muer, soit en modifiant la température, soit en faisant agir divers agents chimiques.

Dix-huit heures après le repas infestant, les mues sont en train de s'accomplir; en sacrifiant l'animal en expérience au bout de ce laps de temps, on peut les observer facilement. Comme il est de règle pour tous les Nématodes, la larve commence par se rétracter à l'intérieur de sa cuticule,

1. Observations and experiments on intestinal Trichinose. *Journ. of agricultural Research*, Washington, novembre 1918.

notamment aux deux extrémités. Puis la tête sort de cette enveloppe par effraction et, peu à peu, le reste du corps se dégage. Cette mue effectuée, l'animal a perdu le pouvoir de résistance qu'il possédait au stade encapsulé. Conservé artificiellement, il meurt au bout de 24 heures. Il est en outre très sensible aux agents toxiques. Si la mue a eu lieu *in vitro*, on observe souvent des formes naines.

Vu l'état de développement avancé des organes génitaux au stade précédent, les jeunes Vers sont rapidement aptes à la reproduction. Deux jours après l'infestation, l'accouplement a lieu. Vers la 72e heure, les femelles sont fécondées.

Tel est le cycle évolutif habituel de *Trichinella spiralis*. On avait pensé autrefois que l'infestation pouvait se faire par les matières fécales. Souvent, en effet, les jeunes Trichines arrivant dans l'intestin provoquent une diarrhée intense au cours de laquelle un grand nombre de femelles gravides et de larves récemment écloses sont entraînées. Dans le milieu extérieur, elles périssent en moins de 24 heures. Si, auparavant, elles viennent à être absorbées par un animal coprophage, il pourra y avoir infestation de ce dernier. Dans le même ordre d'idées, Leuckart a pu donner la trichinose à des animaux en leur faisant manger un intestin contenant des femelles et de jeunes larves. Quelques auteurs ont répété ces expériences. Mais ce sont là des faits exceptionnels, peu intéressants pour le médecin. Staubli, d'ailleurs, nie la possibilité de ce mécanisme. Il n'a jamais trouvé de Trichines dans les selles, ni chez l'Homme, ni chez les animaux; il y a vainement recherché les cristaux de Charcot-Leyden et les cellules éosinophiles..

RÉPARTITION ET CONTAGE

Animaux réceptifs. — Expérimentalement, on a pu infester un grand nombre de Mammifères. En voici la liste, aussi complète que possible; elle pourrait sans doute être encore allongée, car il est probable que tous les Mammifères sont plus ou moins réceptifs : Homme, Porc, Sanglier, Hippopotame, Hamster, Lérot, Rat arvicole, Rat noir, Rat domestique, Surmulot, Souris, Lapin, Lièvre, Cobaye, Marmotte, Spermophile à treize bandes, Veau, Agneau, Cheval, Chien, Chat, Renard, Martre, Putois, Furet, Blaireau, Raton, Ours, Taupe, Hérisson. A l'état spontané, la Trichine existe surtout chez le Porc et le Rat. Les Oiseaux sont réfractaires. Parmi les Vertébrés à sang froid, la Salamandre a pu être infestée par Legros et Goujon, à condition de la maintenir à une température de 30°.

Répartition géographique. — La Trichine est un parasite cosmopolite, comme les hôtes qui l'hébergent et qui ont dû la répandre sur toute la surface de la terre. Il est probable que les conditions biologiques et le mode d'alimentation ont contrarié ou favorisé son expansion, car sa dissémination est loin d'être uniforme. Pendant la seconde moitié du XIXe siècle, il y a eu deux principaux foyers : l'un aux États-Unis, l'autre en Allemagne du Nord. Actuellement, grâce aux mesures de police sanitaire, ils ont presque disparu et l'on peut dire que la trichinose constitue maintenant une rareté.

Amérique. — Voici une statistique que nous empruntons à B. H. Ransom, elle concerne les cas observés aux États-Unis, de 1842 à 1914.

ÉTATS	NOMBRE DE CAS	DÉCÈS	ÉTATS	NOMBRE DE CAS	DÉCÈS
Californie	91	9	New-York	355	62
Connecticut	14	5	Caroline du Nord	1	
Colombie	1	1	Ohio	70	12
Illinois	90	24	Oregon	19	1
Indiana	64	21	Pensylvanie	261	16
Iowa	48	16	Rhode Island	4	1
Louisiane	1		Dakota méridionale	19	4
Maine	3		Tennessee	7	
Maryland	25	3	Texas	14	2
Massachusetts	145	15	Utah	2	
Michigan	75	15	Vermont	24	3
Minnesota	101	12	Virginie	8	
Missouri	17	1	Virginie occidentale	5	
Nebraska	18	1	Washington	7	2
New Jersey	35	6	Wisconsin	54	12

Soit 1550 cas avec 240 décès. L'auteur fait remarquer que ces chiffres sont probablement trop faibles, beaucoup de cas étant sans doute passés inaperçus. Sur 8 millions de porcs sacrifiés, on trouve des larves encapsulées dans la proportion de 1,46 pour 100, et des kystes dégénérés ou difficiles à reconnaître dans la proportion de 1,16 pour 100.

Au Chili, la trichinose a été signalée dès 1865. Poupin (1897) la trouve chez 5,95 pour 100 des porcs. On l'a également observée au Mexique et en Argentine.

Asie. — Wortabet publie en 1881 la relation d'une petite épidémie ayant éclaté à El-Khiam (Haut-Jourdain), consécutivement à la consommation d'un sanglier trichiné. Il y eut 262 malades et 6 décès.

Dans l'Inde, on a observé la trichinose dès 1864; elle n'était pas rare au siècle dernier. Patrick Manson l'a vue chez le Porc en Chine. Cependant Leiper, examinant récemment (1915) un grand nombre de ces animaux dans le même pays, les a trouvés indemnes.

D'après R. Blanchard, il est possible que la trichine soit d'origine asiatique. Elle aurait été introduite en Europe par le Surmulot, lorsque ce Rongeur nous arriva d'Asie à la fin du XVIII^e^ siècle.

Elle existe aussi en Australie.

Afrique. — Elle a été signalée en Afrique orientale, en Égypte et à Alger (Gaillard, 1867), mais elle paraît très rare.

Europe. — C'est en Europe qu'elle a été le mieux étudiée. Nous avons déjà vu, dans l'historique, que les premiers cas ont été découverts en Angleterre et en Allemagne. C'est surtout dans ce dernier pays, notamment dans l'Allemagne du Nord et la Saxe, qu'elle a été fréquente. De 1881 à 1898 les statistiques accusent 6529 cas avec 518 décès. La proportion des porcs infestés était de 55 pour 100 000 avant 1885; elle est tombée à 14 en 1889, grâce aux mesures de police sanitaire. Actuellement la trichinose a presque

disparu de ce pays. Elle est également signalée en Russie, en Danemark, en Suède, en Espagne et en Italie (Perroncito). Dans les autres pays européens, elle est tout à fait exceptionnelle. En France, on ne connaît guère que la petite épidémie de 1878, qui se manifesta à Crépy-en-Valois (Oise), observée par Jolivet et Laboulbène. Elle était due à la consommation d'un porc parasité, on ignore l'origine exacte du virus.

ACTION PATHOGÈNE

L'action pathogène de la Trichine peut être envisagée à plusieurs points de vue.

Irritation mécanique de l'intestin. — Au moment où les larves sont mises en liberté dans l'intestin, il peut y avoir un catarrhe intense, accompagné d'hémorragies mortelles. Cet accident s'observe rarement chez l'Homme, à moins que des quantités considérables de parasites aient été ingérées; par contre il est fréquent chez les animaux d'expérience, lorsqu'ils ont absorbé une dose trop forte.

Transport des germes pathogènes dans l'organisme. — A la suite de l'altération de l'épithélium intestinal, au moment de la pénétration du Ver, il y a une solution de continuité par où les micro-organismes peuvent s'introduire. Cette idée avait déjà été exprimée par Piana (1877). Friedreich, ayant observé des abcès sous-cutanés chez un malade atteint de trichinose, et ayant retrouvé le parasite dans l'un d'eux, crut pouvoir confirmer l'hypothèse de Piana. Cependant, Staubli nia cette possibilité; pour lui, les abcès en question provenaient de la destruction de la fibre musculaire. Il fit en outre remarquer que les larves de Trichine ne naissent pas dans la cavité intestinale, mais dans la paroi aseptique; ils ont donc peu de chances d'être contaminés et de servir de véhicules à des microbes. Romanovitch, reprenant ces expériences, n'a trouvé qu'exceptionnellement des micro-organismes dans les muscles trichinés. Par contre, en pratiquant l'ensemencement du sang, il a obtenu fréquemment divers cocci (Staphylocoques, streptocoques), des bactéries (B. coli), etc. Raebiger, faisant des recherches analogues, a isolé un paratyphique. Toutefois ces deux expériences à peu près concordantes ont amené leurs auteurs à des conclusions diverses : Raebiger pense que la présence de microbes dans le sang d'animaux trichinés n'a pas d'influence sur le cours de la maladie; Romanovitch estime, au contraire, que les phénomènes d'infection : fièvre, hypertrophie splénique, abcès et quelquefois décès, sont à mettre sur le compte d'un transport de micro-organismes par les larves de Trichines.

Jusqu'à ce moment, le sérum de l'hôte ne présente aucun pouvoir défensif contre le processus ulcératif du parasite. Ce dernier a surtout agi mécaniquement; il est arrivé maintenant dans le muscle et va répandre des toxines.

Action toxique. — Les anciens auteurs (Ehrhardt Oskar, Metchnikoff, V. Linstow) pensaient déjà que les larves de trichines peuvent sécréter des toxines. Romanovitch, reprenant cette étude avec les techniques modernes, a constaté que le sérum des cobayes et des rats infestés acquiert des pro-

priétés toxiques qui peuvent apparaître neuf jours après l'ingestion de viande parasitée. Cette toxicité est en raison directe du nombre de vers absorbés. Le sérum en question, injecté à des animaux neufs, provoque de l'abattement, du tremblement, des bâillements avec contractions musculaires. On observe également de la dyspnée, de la diarrhée et de l'amaigrissement. La mort survient dans beaucoup de cas, au bout d'un laps de temps variant de 24 heures à 25 jours. A l'autopsie, on constate des hémorragies intestinales, une hyperémie intense des vaisseaux et de la cavité abdominale. Les cavités du cœur sont dilatées et gorgées de sang. On observe parfois des pétéchies sous-péritonéales et des pointes hémorragiques aux poumons.

De plus, l'injection préalable de sérum faiblement toxique aggrave la maladie contractée ensuite naturellement par ingestion de viande trichinée.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Au niveau de l'endroit où a pénétré la femelle on constate une hypertrophie des cellules endothéliales du vaisseau lymphatique. Askanazy y a décrit des figures de karyokinèse. Romanovitch n'a pu les revoir, mais il a observé des mitoses en grand nombre dans les cellules épithéliales, soit au voisinage, soit à une certaine distance des vaisseaux lymphatiques parasités. On constate aussi des figures de division dans les glandes de Lieberkühn; pour Romanovitch, ce phénomène est en rapport avec la destruction des cellules glandulaires et des cellules de revêtement. C'est pourquoi on l'observe assez loin du foyer de pénétration. Cette destruction est accompagnée de nécrose. Elle va de pair avec l'abrasion de la partie superficielle d'un grand nombre de glandes de Lieberkün, accompagnée de l'hyperémie de toutes les parois. L'infiltration inflammatoire ne dépasse généralement pas la sous-muqueuse.

Les éléments figurés du sang subissent d'importantes modifications. D'après Staubli, les globules rouges augmentent d'abord de nombre, puis tombent au-dessous de la moyenne. En même temps, on observe une leucocytose et surtout une éosinophilie très nettes; cette dernière apparaît vers le 8e jour; elle peut atteindre 14 à 56 pour 100 chez l'Homme, 52 pour 100 chez les animaux d'expérience. Quant aux lymphocytes, il y a d'abord diminution de leur nombre, puis augmentation. Au moment de la convalescence apparaissent de nombreux grands mononucléaires. En infestant le Rat à forte dose, on trouve des hématies nucléées dans la proportion de 9 à 10 pour 100.

Les muscles qui sont le plus souvent parasités par les larves de trichines sont le diaphragme, les muscles intercostaux, ceux de la gorge, du cou et de l'œil. Dans les cas d'infestation plus intense, elles sont disséminées partout et peuvent même se trouver dans les tuniques celluleuses et musculeuses de l'intestin. Dans les muscles des membres, on les voit surtout aux extrémités tendineuses. Nous avons déjà dit que la larve s'installe en pleine fibre musculaire. Elle y provoque, d'après Soudakewitch, une myosite parenchymateuse. Cet auteur a constaté, dans le faisceau où siégeait le

parasite, des cellules géantes, formées aux dépens du sarcoplasme, indépendamment de la destruction des fibrilles musculaires. Plus tard, toutes ces cellules vivantes sont détruites et mélangées au reste de la substance musculaire par les mouvements de la larve. Les phagocytes du dehors s'introduisent dans le faisceau; ils le désagrègent en petits morceaux qu'ils englobent ensuite. Romanovitch admet que la larve possède la propriété de dissoudre le myoplasme du faisceau primitif, mais il n'a pu le démontrer *in vitro*.

Autour de la capsule, on observe une accumulation intense d'éosinophiles, ce qui n'existe pas dans les autres myosites.

SYMPTOMATOLOGIE

Les premiers accidents apparaissent du côté du tube digestif, variant, nous le savons, avec la quantité de larves ingérées. Dans la maladie expérimentale des animaux ils sont fréquents, mais chez l'Homme ils peuvent passer inaperçus. Les symptômes le plus souvent observés sont le vomissement ou au moins les nausées, la diminution de l'appétit; les malades se plaignent d'un goût persistant désagréable. Peu après se manifestent les troubles intestinaux. Quelquefois on observe de la constipation, mais le plus souvent il s'agit d'une diarrhée intense, d'abord fécaloïde, puis aqueuse. Ces symptômes correspondent à la phase d'invasion intestinale du parasite. Ils apparaissent quelques heures après le repas, mais tardent souvent, ainsi que nous allons le voir. Dès ce stade, on peut observer une parésie musculaire avec tension douloureuse; il est probable que ce phénomène n'a rien à voir avec l'encapsulement des trichines qui aura lieu plus tard. Rupprecht, qui a observé un grand nombre de malades, et auquel nous devons une excellente étude clinique de la trichinose, considère ces douleurs musculaires comme pathognomoniques et servant à différencier cette affection du choléra, lorsque la diarrhée est intense. A ces phénomènes, succèdent des troubles musculaires vrais, coïncidant avec l'envahissement des parasites. Ils sont également très variables, suivant qu'il s'agit d'une infestation légère ou intense. Dans les cas bénins, on observe simplement une tension douloureuse dans les muscles des membres qui sont durs au toucher. Dans les formes graves ces phénomènes sont plus accentués, en outre tous les muscles de l'organisme sont atteints, de sorte que les mouvements de toute nature deviennent extrêmement pénibles : la mastication, la parole, les mouvements de l'œil provoquent de très vives douleurs, la respiration est ralentie, le sujet peut mourir dans le marasme à ce stade. Bernstein de New-York rapporte une observation dans laquelle le malade pouvait à peine ouvrir la bouche et tirer la langue; les avant-bras, fléchis sur les bras, ne pouvaient être bougés. La pression sur les muscles des extrémités du thorax et de la tête causait d'atroces souffrances.

Enfin, dans une troisième période, on observe les accidents les plus variés, dus à l'action toxique des larves. L'œdème apparaît dans les muscles d'abord, puis dans la paroi abdominale; la face peut à son tour être envahie,

ce qui donne à la physionomie un aspect particulier, d'où l'expression populaire de « maladie des grosses têtes » sous lequel la trichinose était désignée. Ces œdèmes peuvent atteindre une telle intensité qu'il se forme des escarres.

Les accidents cutanés consistent en fourmillements, prurit, éruptions pustuleuses. Staubli insiste sur la fréquence des furoncles. Plusieurs fois, on a signalé des néoformations cancéreuses. Ortiz de la Torre (1892) a opéré une tumeur de la langue où le point de départ de la sclérose et du processus ulcératif était formé par des larves encapsulées. Balber a également soigné un cancer de la lèvre dû probablement à la trichinose.

Les sueurs profuses sont la règle. Elles débutent dès la période d'envahissement musculaire et peuvent persister pendant toute la durée de la maladie.

La fièvre apparaît dès le début dans les cas graves : dès la période de troubles intestinaux le malade est pris de frissons, puis la température s'élève et atteint parfois 40 et 41°. Elle peut se maintenir pendant cinq ou six semaines, sa courbe présente alors une grande ressemblance avec celle de la fièvre typhoïde, et des erreurs de diagnostic ont été commises. Le pouls suit la marche de la température. Dans les cas bénins, elle s'élève moins et tombe plus vite.

Le cœur et les reins peuvent être altérés par l'action toxique des trichines. Staubli pense également que la tachycardie peut être due à l'action directe des larves. Babès (1907) indique la néphrite et la myocardite comme complications tardives.

On observe aussi des symptômes de l'appareil oculaire sur lesquels Parker (1906) a attiré l'attention. Ils existent dès le début de l'affection; c'est d'abord l'œdème palpébral, qui manque rarement; le globe de l'œil est douloureux au toucher. L'hyperémie de la conjonctive est moins fréquente, enfin parfois on note de la diplopie.

Le système nerveux est également touché. Meyer (1918) a trouvé des trichines dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade présentant des symptômes de méningite. Staubli a également constaté la présence du signe de Kernig et l'abolition du réflexe rotulien. On observe souvent une dépression intellectuelle; dans les cas graves, il y a délire et agitation.

Chez les femmes, la menstruation est troublée. L'avortement n'est pas de règle. Il est intéressant de constater que le fœtus n'est pas envahi par les Trichines; les larves ne perforent donc pas le filtre placentaire.

Marche de la maladie. Pronostic. — La gravité de la trichinose est extrêmement variable. Elle dépend de la quantité et de la vitalité des larves absorbées. Nous verrons plus loin que le mode de préparation culinaire peut tuer les parasites. Lorsque peu de vers évoluent dans l'organisme, les accidents peuvent être très bénins et n'occasionner aucun trouble appréciable. Cependant la consommation répétée de faibles doses finit par provoquer des accidents; dans le cas, par exemple, d'un jambon contenant peu de larves, dont on mange tous les jours quelques tranches.

Le début se fait un temps variable après le repas infestant : voici la statistique dressée par Kratz pour la terrible épidémie qui, à Hadersleben

(Saxe prusienne), fit 337 victimes, dont 101 frappées mortellement, sur une population d'environ 2000 habitants (1865).

Sur 280 cas pour lesquels on put avoir des renseignements précis, la maladie débuta :

98	fois	du	1er	au 5e	jour après l'infestation.
76	—		6e	au 10e	— —
67	—		11e	au 20e	— —
33			21e	au 30e	— —
6	—		31e	au 50e	— —

Dans les cas légers, la maladie se réduit à des troubles musculaires qui durent deux ou trois semaines, parfois trois ou quatre mois. Après guérison, ils peuvent encore persister sous forme de douleurs rhumatoïdes pendant de longues années (huit ans dans un cas rapporté par Wendt). La diarrhée, abondante au début, lorsqu'elle existe, est d'un bon augure pour le pronostic, car elle entraîne un grand nombre de parasites dans les selles. C'est peut-être pour cette raison que la trichinose est moins grave chez l'enfant, plus sujet à la diarrhée, que chez l'adulte.

La mortalité varie comme la gravité de la maladie; les statistiques donnent de 1 à 30 pour 100 : le pourcentage semble être plus fort dans les grandes épidémies. Elle dépend, répétons-le encore, des circonstances dans lesquelles s'est faite l'infestation. Lorsque la terminaison fatale se produit, c'est à l'occasion des phénomènes intestinaux du début dans les cas où des doses considérables de larves ont été ingérées ou, plus souvent, de la quatrième à la sixième semaine; l'asphyxie par paralysie respiratoire emporte le malade. On observe des complications pulmonaires tardives : catarrhe bronchique, œdème, pneumonie, rarement pleurésie.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Diagnostic. — Le diagnostic est facile pendant une épidémie; mais, pour les cas isolés, il devient d'une extrême difficulté, surtout s'il s'agit d'accidents bénins. La marche de la maladie, les œdèmes des paupières et du visage, les douleurs musculaires fournissent de bons renseignements. Les examens de laboratoires aideront au diagnostic. On fera rechercher les trichines dans les matières fécales, surtout s'il y a eu de la diarrhée. Plus tard, une biopsie permettra de reconnaître le parasite dans les muscles du malade si l'infestation est intense. Enfin le médecin s'efforcera de connaître l'origine de l'affection : souvent la viande suspecte, salée et conservée, n'a pas été entièrement consommée, des échantillons seront envoyés au laboratoire pour y être examinés.

Dans les cas s'accompagnant de symptômes fébriles marqués, le diagnostic est à faire avec les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes dont les courbes de température sont similaires. Ici encore, les examens de laboratoire : hémoculture, sérodiagnostic, peuvent tirer le médecin d'embarras. Les ouvrages datant d'une quinzaine d'années insistent sur la valeur de la

diazo-réaction, positive dans la fièvre typhoïde, négative dans la trichinose. On sait que cette réaction n'est plus guère utilisée aujourd'hui, on pourrait néanmoins y avoir recours. Romanovitch a essayé sans succès d'obtenir des anticorps spécifiques. Enfin, la trichinose, après guérison apparente, peut persister sous forme de douleurs musculaires qui durent pendant de nombreuses années. Elles simulent le rhumatisme musculaire, et le diagnostic ne peut guère être fait que par l'interrogatoire du malade et peut-être par la biopsie.

Traitement. — Si le médecin a la chance d'être appelé près du malade immédiatement après la consommation de viande contaminée et qu'il puisse établir son diagnostic tout de suite, au cours d'une épidémie, par exemple, en examinant la charcuterie suspecte, il expulsera les parasites par une médication vermifuge avant que ces derniers n'aient eu le temps de se répandre dans l'organisme. Il est probable que le thymol ou l'huile de *Chenopodium* donneraient d'excellents résultats.

La plupart du temps, il n'en sera pas ainsi et le médecin ne sera consulté que beaucoup plus tard, lorsque les parasites ont quitté l'intestin et sont hors d'atteinte. Il se bornera alors à la médication symptomatique et aux calmants qui soulageront momentanément le malade. Un grand nombre de médicaments ont été essayés sans succès par les anciens auteurs au cours des épidémies du siècle dernier. Récemment, Sanchez del Val (1914) a utilisé l'huile grise, le bleu de méthylène, le néo-salvarsan, sans résultats appréciables. Cependant il a obtenu des guérisons avec le cyanure d'or : ce produit est donné en injections intra-veineuses à la dose de 0 gr. 02 centigr. à 0 gr. 07 centigr. Romanovitch a échoué dans la recherche d'un vaccin ou d'un sérum spécifiques. Il a démontré qu'il était impossible d'immuniser les animaux contre une nouvelle infestation : ce fait avait déjà été vu par Askanazy et Rupprecht. Les injections d'émétique aux animaux d'expérience ont pu quelquefois ralentir l'évolution de la maladie.

Prophylaxie. — Si nous sommes à peu près désarmés pour guérir la trichinose, nous connaissons heureusement les moyens de l'éviter, et cette maladie qui se manifestait au siècle dernier par de terribles épidémies est maintenant rare, grâce aux mesures prophylactiques rigoureusement appliquées dans les pays où elle sévissait.

La trichinose se contracte, dans l'immense majorité des cas, en mangeant de la charcuterie contaminée. Reste à savoir où le Porc lui-même s'est infesté. A la suite de nombreuses enquêtes épidémiologiques, on est arrivé à conclure que c'est presque toujours en mangeant les restes de ses congénères. Dans les porcheries et établissements d'équarissage, on avait coutume de nourrir les porcs à l'engrais avec les débris de ceux qu'on avait abattus. Cette pratique a été condamnée; les déchets d'un porc destinés à être distribués dans les mangeoires de la porcherie doivent être cuits auparavant.

Une seconde mesure consiste à examiner la viande destinée à la consommation humaine afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de trichines encapsulées. Ce contrôle a été pratiqué d'une façon systématique dans divers pays, notamment en Allemagne; des mesures législatives ont pres-

crit la visite sanitaire de tous les porcs sacrifiés. L'examen se fait en prélevant un fragment de muscle qui est mis dans un petit appareil compresseur, composé essentiellement de deux lames de verre entre lesquelles on place l'échantillon. Des vis de pression permettent d'écraser plus ou moins le morceau de muscle. On ajoute une goutte d'acide acétique pour dissoudre les formations calcaires qui peuvent s'être formées. L'examen est fait avec un petit microscope, grossissant 40 à 50 fois. Dans les abattoirs modernes d'Amérique, on utilise maintenant un appareil à projections qui fait voir sur un écran l'image de l'objet examiné.

Notons qu'un grand nombre de Nématodes, autres que *Trichinella spiralis*, peuvent se trouver encapsulés à l'état larvaire chez divers animaux. Les naturalistes les ont souvent pris pour le Ver qui nous occupe; la détermination des larves de Nématodes, d'ailleurs très difficile et souvent impossible, est sans intérêt pratique pour le médecin. Lorsqu'on trouve des larves encapsulées dans les muscles du Porc, on peut admettre qu'il s'agit de trichine.

Nous croyons inutile d'insister sur les nombreux décrets pris au siècle dernier pour réglementer le commerce de la charcuterie et prohibant d'autre part pendant un certain temps l'importation des porcs américains. L'industrie des viandes frigorifiées fait d'ailleurs envisager la question sous un autre aspect, comme nous allons le voir.

Examinons maintenant les mesures d'hygiène privée qui doivent être prises pour éviter la trichinose. Supposant qu'une viande parasitée ait échappé au contrôle, quels sont les moyens de la rendre inoffensive? La salaison ne suffit pas pour tuer les larves. Ce fait a été vu par de nombreux auteurs : Joannès, Chatin, Ch. Girard, Palst, de Benecke, Fourment. Ce dernier, notamment (1895), a montré que des viandes salées depuis 15 mois étaient encore infestantes. Les divers condiments culinaires ont une action plus ou moins prononcée sur la vitalité du Ver, mais, en général, ne le détruisent pas (1). La putréfaction laisse également des larves intactes. La chaleur, par contre, tue sûrement le parasite. Cette expérience a été faite par de nombreux observateurs. Piana, entre autres, a établi (1887) que le chauffage à 56° pendant une minute suffit pour rendre la viande trichinée inoffensive. Cette notion est importante à connaître pour comprendre l'étiologie de nombreuses épidémies et la répartition géographique de l'affection. Suivant les habitudes culinaires des différents peuples, la charcuterie est consommée crue ou cuite. En Allemagne notamment, on la mange souvent crue, ainsi s'explique que la trichinose ait fait tant de ravages dans ce pays.

Depuis quelques années, l'industrie des viandes frigorifiées s'est répandue dans le monde entier et les hygiénistes se sont demandé si le froid pouvait détruire la trichine. Leuckart ne le croyait pas : à la suite d'une expérience, probablement entachée d'erreur (1865), il pensait qu'un froid de — 20 à — 25° pendant trois jours et trois nuits est insuffisant pour tuer les

1. Cependant Ransom, Schwartz et Raffensperger viennent de démontrer que le parasite est tué au cours de la fabrication de certains produits de charcuterie, notamment de diverses sortes de saucisses (*Bull.* n° 880, *U. S. Dep. of. agricult.*, septembre 1920).

larves. Gibier et Bouley avaient constaté des faits contraires. Récemment ces recherches ont été reprises plus méthodiquement. Schmidt, Ponomarec et Savellier établissent (1915) que l'on détruit sûrement les larves à — 18°. Ransom (1914-1916) constate que la grande majorité des larves succombe à — 17°,8 (= 0° Fahrenheit). Il existe vers — 15° un point critique au-dessous duquel les effets du froid se font rapidement sentir. En laissant les viandes contaminées à cette température pendant cinq jours, la plupart des larves sont tuées ou incapables de se développer. Les altérations portent surtout sur le cordon cellulaire de l'œsophage et les cellules germinatives dont le contenu devient granuleux. Cependant de très légères infestations ont été obtenues avec des muscles trichinés exposés à — 17°,8 ou même — 22°,8 pendant dix jours. Pratiquement l'auteur américain considère que la réfrigération à — 15° pendant au moins vingt jours suffit pour détruire les larves encapsulées.

Ch. Joyeux

FILARIOSE

Par J. GUIART

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

Le terme de filariose, qui devrait s'appliquer à toutes les maladies produites par des parasites appartenant au genre *Filaria*, ne s'applique plus en réalité à l'heure actuelle qu'à une série d'affections, qui sont sous la dépendance de l'une de ces Filaires, la *Filaria Bancrofti*. Les principales manifestations de la filariose sont : la lymphangite, les abcès lymphatiques, les varices lymphatiques, les extravasions lymphatiques ou chyleuses (ascite chyleuse, lymphocèle, chylurie, diarrhée chyleuse) et probablement l'éléphantiasis.

Parasitologie. — C'est au chirurgien français Demarquay que revient le mérite d'avoir, en 1863, découvert les embryons de la Filaire dans le liquide d'une hydrocèle chyleuse opérée par lui, à la Maison Dubois, sur un jeune homme originaire de la Havane. Mais sa découverte passa inaperçue. En 1866, Wucherer redécouvre le même parasite à Bahia, dans les urines d'un malade atteint de chylurie, et tout d'abord il n'y attache aucune importance. Mais n'ayant pas tardé à réunir 28 observations analogues, il revient, en 1868, sur sa découverte et attire sur elle l'attention du public médical. Or, en cette même année, Lewis, dans l'Inde, trouvait le même parasite dans un cas de chylurie. De 1870 à 1872 Lewis publie toute une série de travaux, où il décrit l'embryon avec sa gaine et montre qu'il s'agit d'un parasite de l'Homme, qui vit normalement dans le sang et qui se rencontre surtout chez les individus atteints de chylurie, de varices lymphatiques, de diarrhées lymphatiques et d'éléphantiasis. En même temps il donne au parasite le nom de *Filaria sanguinis hominis*.

Ce n'est qu'en 1876 que Bancroft découvrit la Filaire adulte, à Brisbane, en Australie, dans un abcès lymphatique du bras, d'où le nom de *Filaria Bancrofti*, qui lui fut donné l'année suivante par Cobbold. Le Ver adulte, découvert par Bancroft, était une femelle, mais la même année Lewis, à Calcutta, observait le premier échantillon mâle.

Dès l'année 1878 Patrick Manson, ayant observé la périodicité nocturne des embryons de Filaires dans le sang, émettait l'hypothèse que le Moustique pourrait bien être l'agent de transmission du malade à l'individu sain. A ce titre l'année 1878 fait époque dans l'histoire de la médecine, car c'est cette idée de Manson qui devait amener bientôt la découverte de la transmission de tant de maladies par les Insectes, découverte qui allait révolutionner la médecine. En 1884, Manson en donnait la preuve expérimentale, qui fut complétée, en 1900, par les travaux décisifs de Bancroft et de Low.

C'est également à Manson que revient le mérite d'avoir montré que les

embryons de plusieurs espèces de Filaires peuvent se rencontrer dans le sang de l'Homme et d'avoir donné leurs caractères distinctifs. L'embryon de la *Filaria Bancrofti* est aujourd'hui connu sous le nom de *Microfilaire nocturne*.

Filaria Bancrofti (Cobbold 1877). — Les deux sexes vivent ensemble parfois inextricablement enroulés entre eux. Ils occupent le plus souvent des dilatations lymphatiques périphériques. Le mâle, qui est le plus petit (fig. 1, *a*), mesure environ 4 centimètres de longueur sur 100 μ de diamètre ; il est caractérisé par sa queue en vrille. La femelle, beaucoup plus grande (fig. 1, *b*), mesure 8 à 10 centimètres de long sur 200 à 300 μ de diamètre. La vulve s'ouvre au voisinage de la bouche. La femelle est généralement vivipare, c'est-à-dire qu'elle donne naissance directement à des embryons, qui sont les Microfilaires. Il semble cependant que dans certaines conditions pathologiques elle puisse subir un véritable avortement et pondre directement ses œufs. Manson a basé sur ce fait une théorie pathogénique de l'éléphantiasis.

Fig. 1. — *Filaria Bancrofti*, grandeur naturelle : *a*, mâle ; *b*, femelle ; d'après P. Manson.

On trouve toujours la femelle adulte en amont des ganglions lymphatiques, qu'elle ne peut traverser à cause de ses dimensions. Mais les embryons auxquels elle donne naissance franchissent facilement ces ganglions et, par l'intermédiaire des gros troncs lymphatiques, gagnent le courant sanguin. Toutefois, contrairement à toute attente, ils ne sont pas visibles dans le sang à toute heure de la journée. Pendant le jour, ils restent cachés dans les gros vaisseaux du thorax et surtout dans le poumon. Depuis les anciennes recherches de Manson, on admet qu'ils n'envahissent la circulation périphérique que pendant la nuit, d'où le nom de *Microfilaires nocturnes*, qui leur a été donné. A la vérité il est plus exact de dire qu'ils envahissent le sang périphérique non pas la nuit, mais pendant le sommeil, car on peut les trouver parfaitement dans le sang d'un individu qui s'est endormi en plein jour. Il semble même que le dogme de la périodicité nocturne ne soit plus intangible, car Brochard, aux îles Wallis, et Bahr, aux îles Fiji, ont constaté que les embryons de la *Filaria Bancrofti* s'y rencontrent aussi bien le jour que la nuit. On peut dire cependant que dans la plupart des cas il est plus facile d'observer les Microfilaires assez tard dans la soirée, car en général elles envahissent le sang vers 5 ou 6 heures du soir, pour en disparaître vers 8 ou 9 heures du matin. Les Microfilaires existent dans le sang en quantités variables ; dans certains cas cependant, elles sont tellement nombreuses qu'on a calculé que le sang d'un malade peut renfermer parfois 140 000 de ces embryons.

La Microfilaire nocturne (fig. 3, 1) a la forme d'une petite anguille arrondie en avant, effilée en arrière, longue d'environ 300 μ sur 7 à 8 μ de large (à peu près le diamètre d'un globule rouge). Examinée à l'état frais, elle s'agite avec une grande activité, tout en restant à peu près à la même place, et déplace constamment les globules sanguins qui l'entourent. A un fort grossissement on constate que la Microfilaire est incluse dans une gaine, qui lui est étroitement accolée, mais qui, étant beaucoup plus longue qu'elle,

lui permet de se déplacer en avant et en arrière. Les portions inoccupées de cette gaine sont aplaties et pendantes. On peut voir aussi certains détails de l'embryon. La cuticule présente sur toute la longueur du corps une situation transversale très fine et très serrée. Mais ce qui frappe le plus c'est la tête ; l'extrémité antérieure, en effet, est entourée d'une sorte de prépuce, présentant six dentelures, qui lui donnent vaguement l'aspect d'une corolle de fleur. Ce prépuce découvre et recouvre alternativement la tête d'un mouvement continuel. Enfin, du sommet antérieur, émerge un petit stylet extrêmement mince, qui peut être projeté au dehors ou se rétracter subitement dans le corps de l'animal.

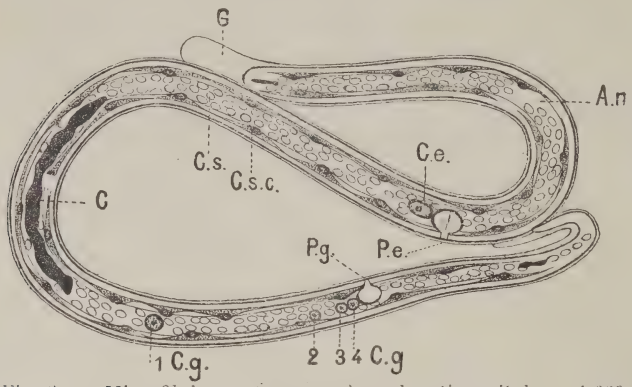


Fig. 2. — *Microfilaire nocturne* après coloration vitale × 1.000 ; d'après Fülleborn.

Pour mieux connaître la structure des Microfilaires, il faut recourir aux colorations. La coloration vitale donne d'excellents résultats. On emploie le rouge neutre ou le bleu azur II, dissous dans la solution physiologique ; il suffit d'en déposer une goutte sur la lame, à côté de la goutte de sang, et de les recouvrir de la lamelle. Au bout de quelques minutes (fig. 2), on distingue sous la cuticule de grandes cellules aplaties ou cellules mères de la sous-cuticule (Csc), un pore excréteur (Pe) vers le tiers antérieur du corps avec une cellule excrétrice (Ce) lui faisant suite, puis vers le quart postérieur une série de quatre cellules génitales (1, 2, 3, 4 Cg) aboutissent à un pore génital (Pg). Tous ces détails apparaissent avec la dernière netteté. Enfin vers le milieu du corps se colore un corps cylindrique assez long (C) ; c'est le *corps interne* ou *corps central* de Manson.

Fig. 3. — Diverses Microfilaires du sang, après fixation et coloration par l'hématoxyline : 1, Microfilaire nocturne ; 2, M. persistante ; 3, M. diurne ; 4, M. de Demarquay ; d'après P. Manson.

On peut aussi faire des frottis de sang, qu'on colorera par l'hématoxyline. Dans ces conditions la Microfilaire se présentera sous la forme d'une colonne

de cellules extrêmement petites, tassées les unes contre les autres à l'intérieur de la cuticule. Les noyaux à grand axe longitudinal sont très apparents (fig. 5). Sur la longueur de l'animal, on distingue un certain nombre de *taches* caractéristiques; c'est du moins le nom qu'on leur a donné, mais

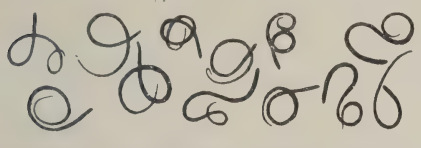


Fig. 4. — Attitudes de la Microfilaire nocturne; d'après P. Manson.

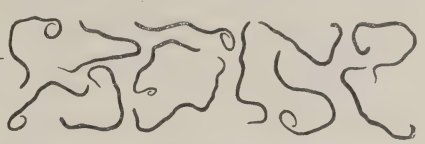


Fig. 5. — Attitudes de la Microfilaire diurne; d'après P. Manson.

en réalité ce sont des zones brillantes, au niveau desquelles n'existent pas de noyaux. La *tache céphalique*, située en avant, représente sans doute la partie antérieure du tube digestif; la *tache oblique*, le système nerveux; la *tache en V*, qui siège vers le tiers antérieur et au niveau de laquelle existe

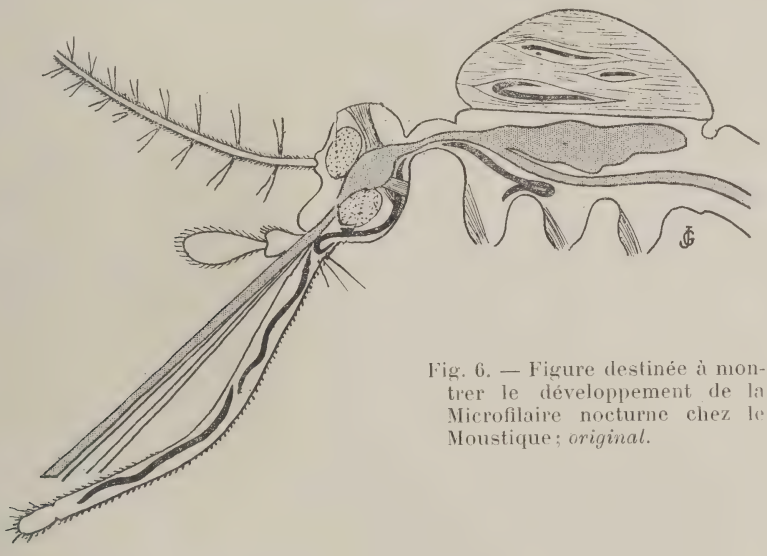


Fig. 6. — Figure destinée à montrer le développement de la Microfilaire nocturne chez le Moustique; *original*.

un pore, correspond à l'appareil excréteur; la grande *tache médiane* ou *corps central de Manson* est sans doute l'origine de l'intestin moyen; quant à la *tache caudale*, située vers le quart postérieur et au niveau de laquelle existe également un pore, elle correspond certainement à l'origine des organes génitaux. Ces taches ont une grande importance, car leur distance relative est utilisée dans la classification des Microfilaires. La Microfilaire nocturne ne peut guère être confondue qu'avec la Microfilaire diurne, qui, comme elle, présente une gaine et des dimensions identiques (fig. 3). Aussi, à l'état frais et sans coloration, il est pratiquement impossible de faire le diagnostic différentiel. D'après Manson cependant, la Microfilaire nocturne formerait des courbes gracieuses arrondies (fig. 4), tandis que la Microfilaire diurne présenterait des coudures brusques rappelant un bâton qui serait

brisé en plusieurs fragments (fig. 5). Mais dès qu'on vient à faire des préparations colorées, la différence saute aux yeux, car la Microfilaire diurne a des noyaux beaucoup plus gros et ne présente pas de corps central.

Transmission par le Moustique. — Le Dr Patrick Manson, alors qu'il était médecin des douanes chinoises à Amoy, eut un jour l'idée qu'en raison de la périodicité nocturne des embryons, le Moustique, qui vient piquer l'Homme pendant son sommeil, pourrait bien être l'agent de transmission de la Microfilaire. Telle est l'hypothèse qui fut émise par lui en 1878, et, dès l'année 1884, il montrait qu'en effet, la Microfilaire peut se développer chez le Moustique. Si un Moustique vient piquer un individu atteint de filariose, il introduit dans son estomac en même temps que le sang un certain nombre d'embryons. Mais la dilacération de nombreux Moustiques ainsi nourris montra à Manson que les embryons ne tardent pas à quitter leur gaine et que, traversant la paroi du tube digestif, ils tombent dans la cavité générale et gagnent la région des muscles thoraciques, où ils se logent dans l'interstice des faisceaux musculaires, pour y attendre leur transformation en larves; cette migration ne demande pas plus de vingt-quatre heures. Ce n'est qu'en 1900 que Manson put terminer l'étude de leur développement avec l'aide de Bancroft et de Low. Dans les muscles thoraciques les embryons augmentent rapidement de grosseur et atteignent finalement 1 mm 5 de longueur; ce sont des larves, qui ont dès lors une bouche et un tube digestif complet. Vers le 17e jour, elles quittent les muscles thoraciques, retombent dans la cavité générale, mais se rassemblent dans la région antérieure du thorax. Vers le 20e jour elles franchissent le pédoncule céphalo-thoracique et s'accumulent dans la tête, d'où elles pénètrent dans la gaine de la trompe, qui n'est en somme qu'un prolongement de la cavité céphalique du Moustique.

Lorsque ce Moustique viendra piquer un individu sain, la gaine de la trompe va se replier au fur et à mesure que la trompe et les stylets pénétreront dans la peau. Mais comme cette gaine se trouve remplie de larves qui lui donnent une certaine consistance, elle se plie plus difficilement, et les larves pressées les unes contre les autres déchirent une mince membrane, qui se trouve à l'extrémité de la gaine, à l'articulation des deux labelles et qui a reçu le nom de *membrane de Dutton*, en mémoire de l'auteur qui a le premier décrit le phénomène. Devenues libres, les larves restent un instant à la surface de la peau; mais, dès que le Moustique a retiré ses stylets, elles pénètrent et s'enfoncent dans les tissus. Toutefois une certaine moiteur de la peau, provoquée par la chaleur extérieure, paraît nécessaire pour faciliter cette dernière partie de la migration des larves.

Ainsi inoculées par le Moustique dans la peau d'un nouvel individu, les larves gagnent les lymphatiques, où elles ne tardent pas à arriver à l'état adulte. L'Homme constitue donc l'hôte définitif de la *Filaria Bancrofti* et le Moustique son hôte provisoire.

On a fait de nombreuses recherches pour savoir s'il en était de la filariose comme du paludisme et si le parasite n'était pas transmis par un Moustique déterminé. Mais de ces recherches, il semble résulter que la plupart des Moustiques peuvent servir d'agents d'inoculation, que ce soient des Culici-

nées ou des Anophélinées et dans un très grand nombre de cas, l'agent de transmission est le Moustique le plus banal, à savoir le *Culex pipiens* ou le *Culex fatigans*, c'est-à-dire les Cousins les plus vulgaires, qui se trouvent disséminés un peu partout à la surface du globe. Parmi les autres espèces pouvant servir d'agent d'inoculation, nous signalerons : le *Culex* (*Stegomyia*) *calopus* et le *Culex* (*Stegomyia*) *pseudo-scutellaris*, le *C.* (*Mansonia*) *uniformis*, le *C.* (*Mansonia*) *pseudo-titillans*, l'*Anopheles* (*Pyretophorus*) *costalis*. l'*A.* (*Myzomyia*) *Rossi*, l'*A.* (*Myzorhynchus*) *nigerrimus*, l'*A.* (*Myzorhynchus*) *minutus* et l'*A.* (*Cellia*) *albimanus*. Il en existe sans doute d'autres, mais ces quelques espèces suffiront à montrer la variété des agents de transmission.

Pathogénie. — Nous devons étudier tour à tour le rôle pathogène des Microfilaires et celui des Filaires adultes.

En ce qui concerne les Microfilaires, il est un phénomène frappant, c'est que, quelque puisse être leur nombre dans le sang, elles paraissent être absolument inoffensives, aussi bien dans les vaisseaux périphériques que dans les vaisseaux du poumon.

Etant donné l'innocuité des embryons sanguicoles, c'est donc à la Filaire adulte qu'il faut attribuer les symptômes de la filariose. Cependant il arrive fréquemment que dans les pays où sévit la filariose on rencontre des individus, qui ont des embryons de Filaire dans le sang et qui paraissent parfaitement sains. Or, ces individus sont évidemment porteurs de Filaires adultes et il doit en exister au moins un couple quelque part dans leur appareil lymphatique. Le trouble produit est sans doute compensé ; le parasite et son hôte vivent à l'état d'équilibre ; mais c'est un équilibre bien instable, car la plus légère cause pourra déclencher la maladie. En somme, le rôle pathogène semble dépendre surtout du siège des parasites. Si un paquet de Vers adultes vient à obstruer un gros vaisseau lymphatique ou même le canal thoracique, il en résulte une irritation lente des parois, d'où hypertrophie du tissu conjonctif environnant, sténose et finalement oblitération du conduit avec toutes ses conséquences. Comme dans le cas bien connu, publié par Mackensie (fig. 7), tous les lymphatiques abdominaux et pelviens pourront constituer d'énormes varices cachant plus ou moins les viscères abdominaux. Les *varices lymphatiques* pourront s'étendre à tous les vaisseaux de l'aîne et du scrotum. Il en résultera du *varicocèle lymphatique*, des *adéno-lymphocèles*, et des *lymphangiectasies cutanées*. Mais on comprend facilement qu'une des varices puisse se rompre et comme tous ces vaisseaux ectasiés renferment à la fois du chyle et de la lymphe, ce liquide lactescent va se déverser dans les cavités viscérales ou dans différents organes : si la rupture se fait en un point quelconque des

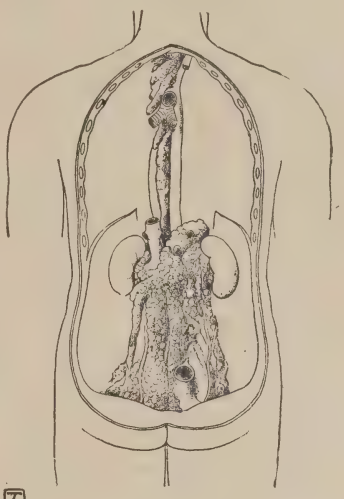


Fig. 7. — Cadavre ouvert dorsalement pour montrer les énormes varices lymphatiques dans un cas de chylurie ; d'après Mackenzie.

voies urinaires (uretères ou vessie) on aura de la *chylurie*; si la rupture siège au niveau d'un chylifère intestinal on aura la *diarrhée chyleuse*; l'*ascite chyleuse* et l'*hydrocèle chyleuse* seront le résultat de la rupture dans la cavité péritonéale ou dans la tunique vaginale. Enfin la rupture pourra même se faire à l'extérieur (lymphorragie cutanée, lymphoscrotum).

Parfois il en résultera une lymphorragie persistante, qui par son abondance, pourra amener l'épuisement du malade. En général les liquides que l'on pourra recueillir de la sorte renfermeront en plus ou moins grand nombre des embryons de Filaires.

Si au lieu de siéger dans les gros vaisseaux, les Filaires adultes siègent dans les lymphatiques périphériques, il se produira encore une obstruction de ces lymphatiques et par suite des varices lymphatiques en amont. Mais celles-ci seront beaucoup moins considérables et s'étendront tout au plus au territoire d'un ganglion lymphatique. De plus, comme les chylifères ne seront pas touchés, ces vaisseaux ectasiés renfermeront simplement de la lymphe, c'est-à-dire un liquide limpide et transparent. Dans toute la région atteinte, le système lymphatique pourra s'enflammer avec la plus grande facilité et ce sera probablement là, l'origine de l'*éléphantiasis* sur lequel on a beaucoup discuté. Il est bien certain que l'éléphantiasis n'est qu'un syndrome et peut s'observer chez des porteurs d'autres parasites (*Filaria volvulus*) ou même dans des régions où la filariose n'existe pas, à la suite d'une irritation répétée ou chronique de l'appareil lymphatique. Chez nous l'éléphantiasis est rare, parce que rares sont aussi les causes d'inflammation chronique d'un territoire lymphatique étendu. Dans les pays chauds, au contraire, où la filariose est extrêmement répandue, il ne faudra pas nous étonner de rencontrer aussi l'éléphantiasis. La filariose a simplement affaibli la résistance de l'appareil lymphatique; l'inflammation secondaire, qui va provoquer l'éléphantiasis, en sera la conséquence.

Anatomie pathologique. — La Filaire adulte paraît produire une irritation chronique sur la paroi du vaisseau lymphatique, d'où résulte une prolifération de l'endothélium et une invasion de la paroi par du tissu fibreux; ainsi se produit l'épaississement de la paroi. Si une lymphangite ou un abcès viennent à se produire dans les régions voisines, il arrive le plus souvent que les Vers meurent et se calcifient, par dépôt de carbonate de chaux à l'intérieur de leur corps. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce fait quand nous parlerons de l'éléphantiasis. En somme, la lésion primitive dans la filariose consiste en une dilatation et un épaississement de certains vaisseaux lymphatiques. Cette lésion peut gagner les ganglions. Au début, ceux-ci seront simplement hypertrophiés, mais pourront ne pas paraître altérés; cependant, sur une coupe, ils paraîtront criblés de trous, qui sont constitués par la lumière des vaisseaux lymphatiques dilatés. Mais, dans les cas anciens, le ganglion lymphatique devient tout à fait méconnaissable et se transforme en un grand sac que des travées fibreuses, gorgées d'éosinophiles, cloisonnent en de nombreux compartiments, que remplissent des amas de lymphocytes.

Dans l'éléphantiasis au début, nous n'aurons encore que des vaisseaux lymphatiques dilatés et épaissis avec une simple infiltration de leucocytes

dans le tissu conjonctif. Mais dans les cas anciens tout le tissu conjonctif est fortement hypertrophié, aussi bien le tissu conjonctif sous-cutané que les aponévroses qui entourent les muscles, les vaisseaux et les nerfs et le tout est noyé dans de la lymphe extravasée; les os sont épaissis, les muscles en état de dégénérescence graisseuse, l'épiderme normal ou épaissi.

L'examen du sang révèle simplement une éosinophilie constante, qui est en moyenne de 5 à 15 pour 100, mais qui, dans un cas de Remlinger, s'est élevée jusqu'à 70 pour 100.

Symptomatologie. — En étudiant la pathogénie de la filariose, nous avons vu que cette maladie peut se présenter sous les aspects cliniques les plus variés. Certains symptômes sont tellement rares qu'ils ne méritent pas de retenir notre attention. Nous étudierons simplement les symptômes les plus fréquents et, pour la commodité de la description, sous trois chefs principaux : la filariose urinaire, la filariose génitale et la filariose cutanée.

1° **Filariose urinaire**. — Quand une varice lymphatique profonde vient à se rompre dans un uretère ou dans la vessie, le contenu du lymphatique, c'est-à-dire un mélange de lymphe et de chyle, se mélange à l'urine, qui devient laiteuse; c'est là, la *chylurie*, qui constitue en certaines régions un des symptômes les plus fréquents de la filariose. La chylurie survient généralement par accès. Le malade ressent tout à coup des douleurs à la région lombaire et l'urine devient bientôt lactescente, aspect qu'elle peut conserver durant des mois. Généralement l'urine n'est trouble que le matin, pouvant être normale le reste de la journée. Le malade atteint de chylurie peut conserver l'apparence de la santé et n'éprouver aucun trouble fonctionnel; quelquefois cependant on observe de la faiblesse.

De temps en temps l'urine chyleuse peut se teinter de sang; elle prend alors une teinte chocolat au lait et parfois même franchement rouge; on dit qu'il y a *hématochylurie*. Certains auteurs pensent que cette hématochylurie serait due à la coexistence de la bilharziose, mais le fait aurait besoin d'une démonstration.

Le principal caractère de l'urine chyleuse est de se coaguler au bout d'une demi-heure. Pour y rechercher les Microfilaires, il faudra donc filtrer l'urine le plus rapidement possible et examiner au microscope les quelques gouttes visqueuses qui restent au fond du filtre.

Chez des individus dont la vessie est malade, la coagulation de l'urine peut se faire dans la vessie même et dans ce cas la maladie débutera par une rétention d'urine. Quand le caillot gélatiniforme qui est engagé dans l'urètre ne peut en être expulsé par les efforts de miction, il est facile de le faire progresser et même de l'écraser à travers les parois pour en faciliter l'expulsion.

2° **Filariose génitale**. — Elle débute généralement par des dilatations lymphatiques des régions ganglionnaires de l'aîne. Ces *adénolymphocèles* constituent des tumeurs indolores, à début lent et insidieux, mettant souvent quatre ou cinq ans pour atteindre le volume d'un œuf. Puis les dilatations variqueuses gagnent les lymphatiques du cordon, des testicules et des bourses. Indolents, donnant aux testicules la sensation de bosselures à fluctuation douteuse, ces *lymphangiomes* se développent lentement, mais en

s'accompagnant parfois de poussées subinflammatoires, le plus souvent à la suite d'un traumatisme ou d'une marche forcée (*orchite filarienne*). En même temps on sent, sur le trajet du cordon, des tumeurs multiples, extrêmement dures et bosselées, roulant sous le doigt (*varicocèle lymphatique*). Si une de ces varices lymphatiques vient alors à se rompre dans la vaginale, il en résulte dans celle-ci un écoulement de lymphe (*lymphocèle* ou *hydrocèle chyleuse*). Cette affection ressemble à l'hydrocèle, mais n'en possède pas la translucidité et on peut en retirer par ponction jusqu'à 200 grammes d'un liquide, blanc comme du lait, renfermant des Microfilaires.

Fig. 8. — Lymphoscrotum d'origine filarienne; d'après Murray.

3° **Filariose cutanée et éléphantiasis.** — Elle débute généralement par des varices lymphatiques cutanées qui constituent des cordons dépressibles faisant saillie à la surface de l'abdomen, des jambes ou des bras. Souvent elles sont permanentes, mais parfois aussi elles peuvent disparaître au bout de quelques heures pour reparaître ensuite. Dans ce dernier cas, il semble bien qu'il y ait irritation et engorgement momentanés dus à la présence de Filaires adultes dans les lymphatiques. Le contenu des varices est chyleux en cas d'obstruction profonde; il est au contraire limpide en cas d'obstruction superficielle. Nous avons déjà vu que dans ce dernier cas les varices lymphatiques peuvent se rompre et laisser leur contenu s'écouler au dehors. Il en résulte une lymphorragie, dont l'épanchement peut varier dans les 24 heures depuis quelques grammes jusqu'à plusieurs centaines de grammes. Dans un cas même, Manson put recueillir plusieurs litres de lymphe en un seul jour. Cet écoulement de lymphe peut se produire en un point quelconque des téguments (*lymphorragie cutanée*), mais le plus souvent (fig. 8), il se produit au niveau du scrotum (*lymphoscrotum*). En raison de l'infection facile de la région (*lymphangite fébrile, abcès filarien*), ce lymphoscrotum constituera presque toujours la première manifestation de l'éléphantiasis du scrotum.

L'engorgement des lymphatiques périphériques ne présente par lui-même aucune gravité, mais il expose malheureusement le malade à de graves complications infectieuses. Quelquefois, c'est un *abcès* qui se produit au niveau de l'obstruction parasitaire; quand il est superficiel il s'ouvre dehors et guérit sans difficulté, mais lorsqu'il est profond, il peut produire des troubles septiques graves pouvant entraîner l'intervention chirurgicale. Le

plus souvent les varices lymphatiques se compliquent de poussées de *lymphangite à répétition*. Les varices deviennent turgescentes, douloureuses et la peau rougit au voisinage; bientôt même toute la peau de la région malade prend une teinte érysipélateuse, et, après un frisson violent et prolongé, une forte fièvre ne tarde pas à s'établir. L'accès de fièvre peut durer plusieurs jours et s'accompagne de violents maux de tête, de perte de l'appétit, de vomissements, quelquefois de délire. Elle se termine généralement par des sueurs profuses. L'inflammation cutanée cesse alors, mais les parties enflammées restent épaissies d'une manière permanente. On comprend dès lors qu'à la suite d'un certain nombre de rechutes, puisse se produire un gonflement considérable, qui se traduira finalement par l'*éléphantiasis*. Cette lymphangite fébrile a reçu les noms de *lymphangite endémique des pays chauds*, de *lymphangite filarienne* ou de *fièvre éléphantiasique*. D'après les recherches de Le Dantec, d'Achalme et de Sabouraud, il semble bien que le Streptocoque pyogène soit l'agent principal de ces infections. Toutefois il faut mentionner également un Diplocoque décrit par Le Dantec et par Dufougère et connu actuellement sous le nom de *Dermolymphocoque*.

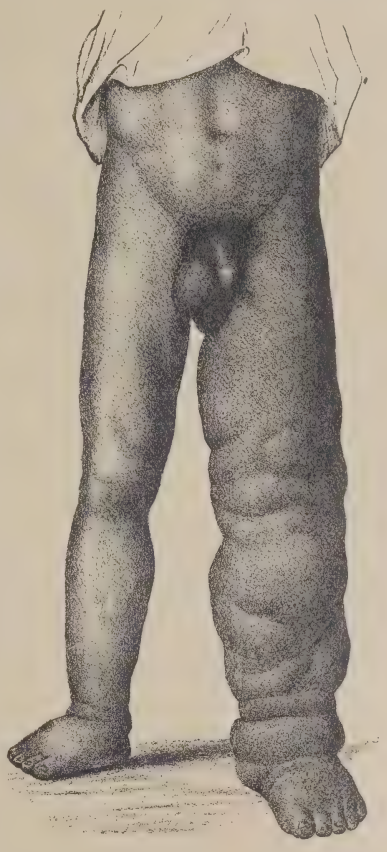


Fig. 9. — Eléphantiasis de la jambe; d'après Godard.

Bien que la filariose et l'éléphantiasis aient la même distribution géographique et coexistent souvent chez un même individu, certains auteurs prétendent que l'éléphantiasis n'est nullement de nature filarienne, parce que les Microfilaires s'observent très rarement dans le sang des malades. D'autres l'expliquent en disant que la lymphangite, survenant chez un filarien, a pour résultat de tuer les Filaires et leurs embryons, dont les cadavres se calcifient dans les lymphatiques en contribuant ainsi à leur oblitération.

Dans 95 pour 100 des cas, l'*éléphantiasis* siège au niveau de la jambe, portant sur une ou plusieurs sections du membre. Souvent la jambe, considérablement hypertrophiée (fig. 9), prend une forme plus ou moins cylindrique, qui l'a fait comparer à un pied d'éléphant, d'où le nom qui a été donné à la maladie. La circonférence de la jambe peut atteindre 75 centimètres.

Quand c'est le scrotum qui est atteint, les bourses augmentent peu à peu de volume, et la tuméfaction envahissant graduellement le fourreau de la

verge, au bout de quelque temps le scrotum et la verge ne constituent plus qu'une énorme tumeur arrondie (fig. 10), ressemblant plus ou moins à une citrouille et sur laquelle on distingue avec peine un orifice, par où s'échappe l'urine. Il n'est pas rare, dans les bazars de l'Inde, de voir accroupis par

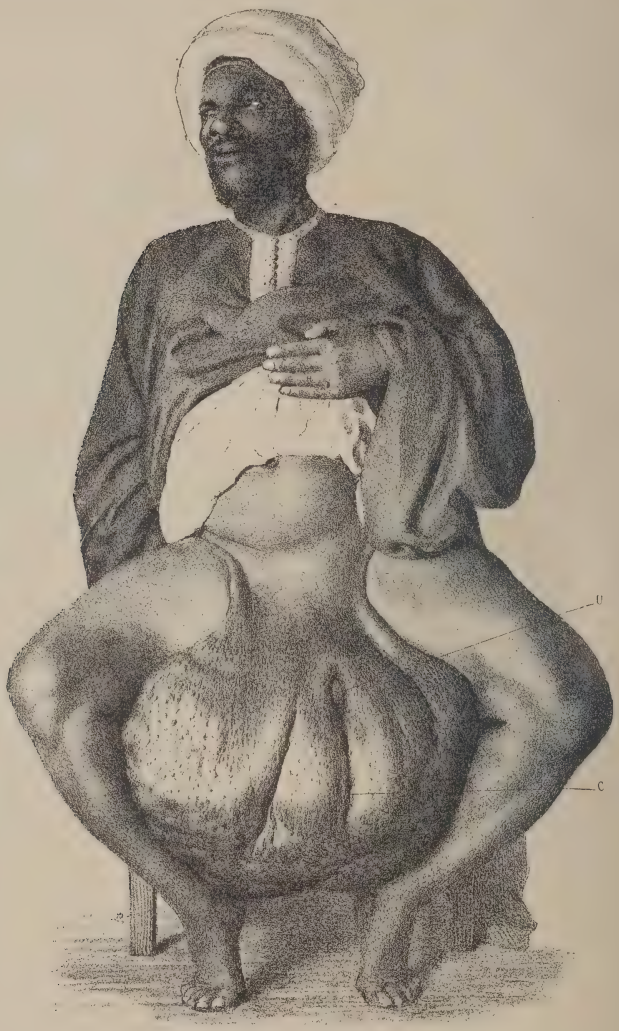


Fig. 10. — Éléphantiasis du scrotum; d'après Godard.

terre des individus atteints d'éléphantiasis du scrotum, qui se servent de leur tumeur comme d'un pupitre ou d'une table servant à leurs occupations habituelles. De même, dans certaines villes d'Extrême-Orient, il arrive de voir certains malades déambuler par les rues en portant leur scrotum sur une brouette ou sur une sorte de civière. Ces tumeurs pèsent communément 15 ou 20 livres, et il n'est pas rare d'en rencontrer pesant 40 ou 50 livres. On cite un éléphantiasis du scrotum, qui atteignait le poids de

105 kilogrammes, encore la tumeur avait-elle été pesée après la sortie du sang et de la lymphe.

On a vu la grande lèvre d'une femme atteindre une longueur de 33 centimètres et une circonférence de 80 centimètres; la tumeur descendait jusqu'aux genoux et pesait 6 kilogrammes. Enfin on a vu des seins éléphantiasiques descendre jusqu'au pubis, voire même jusqu'aux genoux et peser jusqu'à 10 kilogrammes.

Traitement. — Daus la plupart des cas, on devra se borner à faire venir le malade en Europe ou dans tout autre pays où la filariose n'existe pas et à soutenir son état général par une alimentation convenable, par l'hygiène

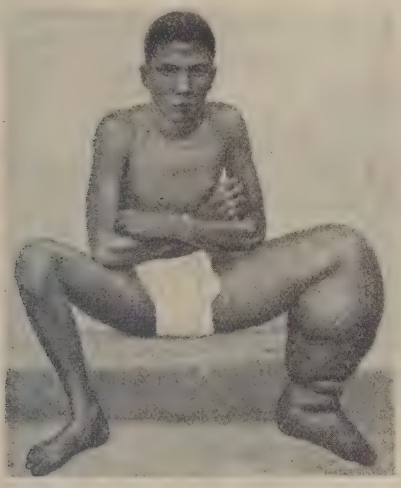


Fig. 11. — Éléphantiasis de la jambe. (D'après Castellani.)

Fig. 12. — Le même malade après simple traitement par la fibrolysine et la compression, sans la moindre opération chirurgicale. (D'après Castellani.)

et par l'hydrothérapie. S'il survient de la lymphangite on fera le traitement de l'érésipèle par les compresses et les pulvérisations antiseptiques et au besoin on fera des injections de sérum antistreptococcique. Dans les cas d'éléphantiasis confirmé des membres, Castellani a obtenu de bons résultats par les injections hypodermiques de fibrolysine combinées avec la compression et le massage (fig. 11 et 12). On peut en plus exciser les masses exubérantes de peau sous forme de lambeaux allongés. Dans le cas d'éléphantiasis du scrotum, on extirpera la tumeur, en respectant les testicules et le pénis; les lambeaux devront être taillés dans la peau saine, et on prendra au besoin la peau des cuisses pour reconstituer le scrotum; des greffes cutanées seront souvent nécessaires, et cependant, malgré l'importance des plaies, on pourra avec une antisepsie sérieuse, reconstituer des organes parfaitement présentables et pouvant même recouvrer leurs fonctions. L'éléphantiasis des seins ou des grandes lèvres sera traité par l'extirpation pure et simple.

Enfin il est un traitement qui mérite une mention spéciale, c'est celui de

Dubruel. Cet auteur convaincu de l'origine streptococcique de l'éléphantiasis a essayé de traiter les malades par le perchlorure de fer, médicament préconisé par les accoucheurs anglais dans l'infection puerpérale. Le perchlorure de fer est prescrit à la dose journalière de 60 à 100 gouttes, administrées dans l'intervalle des repas par prises de 20 gouttes diluées dans un peu d'eau. Dans les accès de lymphangite aiguë, la médication diminue la gravité et la durée des crises. Si on continue l'administration du médicament les accès ne se reproduisent plus. Même dans l'éléphantiasis chronique la médication peut donner d'excellents résultats et faire disparaître presque complètement la lésion, à condition toutefois que la maladie soit encore en cours d'évolution, c'est-à-dire qu'il se produise de temps en temps des accès de lymphangite. Mais dès que toute espèce d'inflammation s'est éteinte, la médication est sans action sur les tissus définitivement sclérosés et il faut dès lors recourir au traitement chirurgical.

Prophylaxie. — Nous avons montré tout à l'heure que la filariose est transmise par les Moustiques. Toutes les mesures culicifuges usitées contre le paludisme et la fièvre jaune (voir ces maladies) lui seront donc applicables. Il faudra en un mot détruire les Moustiques et se protéger contre leurs piqûres.

D'autre part, étant donné que les Moustiques s'infestent sur les malades, il est évident que les individus atteints de filariose constituent un danger pour leur voisinage. Par conséquent toutes les fois que ce sera possible on s'efforcera de les faire coucher sous des moustiquaires ou dans des maisons protégées contre les Moustiques.

STRONGYLOSE

Par J. GUIART

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

On doit comprendre sous ce terme toutes les affections produites par des Helminthes appartenant à la famille des Strongles. Mais comme ceux-ci constituent à l'heure actuelle une famille immense, pour ne pas sortir du

Fig. 1. — Rein de chien renfermant une femelle de Strongle géant; grandeur naturelle; d'après Railliet.

cadre qui nous a été tracé, nous étudierons simplement la strongylose rénale.

Strongylose rénale. — Cette forme de strongylose a pour agent le plus grand Nématode parasite de l'homme, l'*Eustrongylus renalis* (Gœze 1782), connu communément sous le nom de Strongle géant.

Ce Nématode est le représentant de la famille des Eustrongylidées. La femelle (fig. 1) est longue en général de 40 centimètres à 1 mètre sur 1 centimètre de diamètre environ; le mâle a des dimensions moitié moindres. Ce parasite présente une coloration rouge vif, due à une

substance voisine de l'oxyhémoglobine, qui se retrouve aussi bien dans la cuticule que dans le liquide de la cavité viscérale; il est du reste probable que cette coloration tient à l'absorption du sang, car, dans un cas, le Ver, noyé dans un liquide purulent, était resté incolore. L'extrémité antérieure, arrondie, est percée d'une bouche hexagonale, entourée de six papilles. Le long des champs latéraux, la cuticule porte également de chaque côté du corps une série longitudinale d'environ 150 papilles. La vulve est située ventralement, à 5 ou 7 centimètres de la bouche. L'extrémité postérieure de la femelle est obtuse et présente un anus terminal en croissant. Le mâle présente au contraire une bourse copulatrice avec un spicule.

Les œufs (fig. 2) sont ellipsoïdes, un peu amincis vers les pôles et mesurent 65 à 70 μ de longueur sur 40 à 45 μ de largeur. La coque est chitineuse, épaisse et de couleur brune, sauf aux deux extrémités, où elle reste incolore, comme chez le Trichocéphale. Mais ici la surface est criblée de petits pertuis, tranchant en clair sur la teinte brune générale et dont chacun est entouré d'une assez large bordure; ces pertuis ne sont autre chose que l'embouchure de petits canaux en entonnoirs, qui traversent la coque de part en part, en respectant toutefois la membrane vitelline. Cet œuf est entraîné au dehors avec l'urine, après quoi un embryon se développe à son intérieur. Les infestations expérimentales ayant échoué, on ignore complètement l'étiologie du parasite. Toutefois il existe presque certainement un hôte intermédiaire, et certains auteurs pensent que ce serait un poisson.

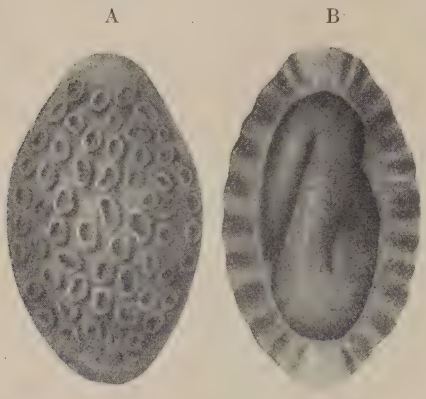


Fig. 2. — OEuf de Strongle géant : A, vu extérieurement; B, le même vu en coupe optique; ×600; d'après Balbiani.

Le Strongle géant est répandu un peu partout et vit ordinairement chez le chien. Chez l'homme, c'est un parasite très rare. La littérature médicale en renferme bien un nombre considérable d'observations, mais en réalité il s'agit presque toujours d'Ascarides erratiques, et les cas authentiques se réduisent à une dizaine. Le parasite occupe d'abord le bassinet, mais il détruit peu à peu tout le parenchyme du rein, et souvent les tuniques d'enveloppe persistent seules, formant ainsi une sorte de kyste renfermant l'animal (fig. 1). Celui-ci peut s'engager dans l'uretère, passer dans la vessie et être expulsé au dehors par l'urètre; il inflige dans ce cas au malade de vives souffrances, en raison de sa grosseur et de l'étroitesse des vaisseaux qu'il parcourt. Il peut, il est vrai, rompre ces vaisseaux et tomber dans la cavité péritonéale, d'où il peut gagner le foie ou quelque autre organe. C'est donc un parasite extrêmement dangereux.

Le diagnostic de la strongylose rénale ne peut être fait que par la découverte des œufs dans les urines, en général sanguinolentes ou purulentes.

Le seul traitement sera l'extirpation du rein malade. On aura soin de ne pas confondre le Strongle géant avec les longs cylindres fibrineux, qui sont expulsés par l'urètre dans certains cas de tuberculose ou de cancer du rein et dont plusieurs cas existent dans notre collection personnelle (Musée de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon) et dans celle du professeur R. Blanchard (Collections du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris).

J. Guiart.

DISTOMATOSE

Par J. GUIART

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

On désigne sous ce nom les états pathologiques provoqués par la présence dans l'organisme humain de certains Vers Trématodes, connus communément sous le nom de *Douves* et appartenant pour la plupart à l'ancien genre *Distomum*. Cette étude demanderait d'assez longs développements, mais étant donné le peu de place dont nous disposons, nous ne donnerons ici qu'un court résumé de la question, renvoyant pour plus de détails aux ouvrages spéciaux (1).

Les Douves sont des Vers aplatis ayant le plus souvent la forme d'une feuille et présentant deux ventouses : une antérieure, qui entoure la bouche, et une autre ventrale ou postérieure, qui sert à la fixation. Les Douves subissent dans l'eau un développement assez compliqué (2) et dans la plupart des cas l'infestation se fait par l'ingestion d'eau contaminée provenant de mares, de plantes aquatiques telles que le cresson, ou bien par l'ingestion de certains animaux aquatiques (mollusques et poissons). Il semble cependant que dans certains cas (bilharziose) l'infestation puisse se produire en se baignant simplement dans des eaux contaminées.

DISTOMATOSE HÉPATIQUE

La plupart des Douves vivent dans le foie; c'est donc cette forme de distomatose que nous prendrons comme type. Dans nos pays elle est très commune chez le bœuf et chez le mouton, dans le foie desquels la *Fasciola hepatica* (fig. 4, **3**) et le *Dicrocœlium lanceatum* (fig. 4, **5**) sont d'observation courante. Chez l'homme, au contraire, la présence de Douves est tout à fait exceptionnelle. Il est vrai que l'attention des médecins n'est pas attirée sur ces parasites, et qu'il ne leur arrive guère de songer aux Douves en présence d'un malade atteint d'une affection du foie. Le fait est du reste regrettable, car nous sommes persuadés que la distomatose hépatique est beaucoup plus fréquente qu'on ne le pense et depuis longtemps nous avons attiré sur ce point l'attention des médecins : on la diagnostiquera quand on prendra l'habitude d'examiner au microscope les matières fécales des malades atteints de troubles hépatiques. Il en sera comme de la sporotrichose et de l'actinomycose, qu'on croyait rares et qu'on rencontre aujourd'hui partout où on les cherche.

1. J. Guiart. *Précis de Parasitologie*. Paris, 1921, p. 223 à 262.
2. J. Guiart. Biologie et rôle pathogène des parasites animaux. *Nouveau Traité de Pathologie générale* de Bouchard et Roger, Paris, 1914, t. II, p. 872-874.

Dans d'autres pays, au contraire, la distomatose hépatique s'observe couramment chez l'homme; c'est ainsi que l'*Opisthorchis felineus* (fig. 4, 7) est très commun en Sibérie et que l'*O. sinensis* (fig. 4, 8) produit en Extrême-Orient une affection tellement grave et fréquente, qu'on peut le considérer comme un véritable fléau.

Anatomie pathologique. — Les Douves vivent dans les canaux biliaires du foie, où elles peuvent pénétrer dans des conduits d'un très petit diamètre en s'enroulant ou en se repliant sur elles-mêmes. Elles se meuvent dans ces conduits en se servant de leur extrémité antérieure comme d'un

Fig. 1. — Coupe de foie de mouton douvé montrant une grande Douve (*Fasciola hepatica*) dans un canalicule biliaire dilaté et à paroi sclérosée; noter le revêtement épineux de la cuticule du parasite et l'obstruction complète du canalicule biliaire. *Microphotographie originale.*

véritable appareil dilatateur et en se fixant progressivement par leurs ventouses; certaines espèces sont de plus ancrées dans la paroi par le revêtement épineux de leur cuticule (fig. 1). Les Douves obstruent de la sorte les canaux biliaires et l'obstruction est d'autant plus complète qu'elles sont plus grosses, plus nombreuses et remontent plus avant. Il en résulte une stase de la bile et par suite une dilatation des canaux biliaires. En même temps l'épithélium, vivement irrité, prolifère, en provoquant un développement souvent assez considérable de canalicules de néoformation (fig. 2). Le tissu conjonctif environnant proliférant à son tour (fig. 1), il en résulte des îlots de sclérose autour des canaux parasités, d'où une *cirrhose hypertrophique* du foie. Le tissu hépatique enserré de toutes parts au milieu de ces noyaux de sclérose ne tarde pas à dégénérer, d'où une *atrophie fibreuse* du foie, qui s'observera à la période ultime de la maladie. Dans

les tissus qui entourent les canalicules parasités existe une éosinophilie locale, souvent très intense.

Symptomatologie. — Quand il n'existe que quelques individus, la présence du parasite peut passer facilement inaperçue. C'est le cas le plus fréquent dans nos pays. Mais il n'en est pas de même en Sibérie, au Tonkin, en Chine et au Japon, où les malades, soumis probablement à des causes continues d'infection, peuvent héberger des milliers de parasites. Il en résulte forcément une anémie grave due aux pertes continues de sang, des troubles de la digestion et de l'absorption dus à l'arrêt de la bile et

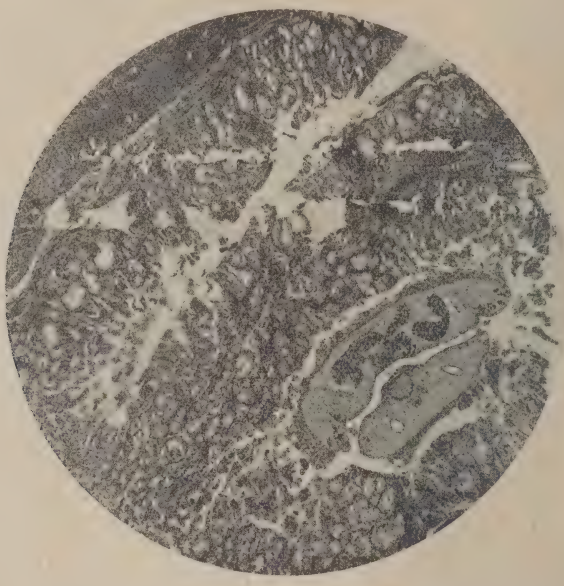


Fig. 2. — Coupe du foie humain (Annamite) montrant une petite Douve (*Opisthorchis sinensis*) dans un canalicule biliaire dilaté; noter le nombre considérable des canalicules de néoformation, dont l'ensemble constitue un véritable adénome. *Microphotographie originale.*

enfin de l'ascite déterminée par la stase sanguine résultant de la compression des branches de la veine porte par les noyaux de cirrhose.

En général les malades se plaignent tout d'abord de troubles gastro-intestinaux variés, tels que : boulimie, alternative de constipation et de diarrhée, douleur et pesanteur dans l'épigastre et l'hypocondre droit. On ne tarde pas à reconnaître à la palpation et à la percussion une hypertrophie plus ou moins intense du foie et sa sensibilité à la pression; bientôt apparaissent généralement des coliques hépatiques et de l'ictère en même temps que s'établit une fièvre rémittente (à rémittences matinales) non influencée par la quinine. En Chine l'hémoglobinurie est fréquente (Nogué) et on peut avoir tous les symptômes d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique grave. Dans quelques cas le malade peut mourir cachectique (Taylor) ou du fait d'une maladie intercurrente. Mais dans un grand nombre de cas les sujets porteurs de Douves peuvent n'éprouver aucun trouble ou que des

troubles insignifiants. La distomatose hépatique n'en est pas moins une des affections les plus graves d'Extrême-Orient.

Distomatose hépatique autochtone. — Dans nos pays c'est presque toujours la Grande Douve (*Fasciola hepatica*) qui est en cause et la constatation du parasite fut presque toujours une découverte d'autopsie. Sur une cinquantaine de cas publiés, cinq seulement furent diagnostiqués pendant la vie du malade : trois fois à la suite de l'expulsion de Douves et deux fois à la suite de la découverte des œufs par l'examen microscopique des matières fécales (1). La seule observation vraiment complète a été publiée en Angleterre par Gordon Ward, en 1911 (2).

Au cours de cette guerre nous avons eu également la chance de pouvoir observer un deuxième cas, encore inédit, avec œufs dans les matières fécales et que nous avons étudié successivement avec les docteurs Champy et Savy.

De ces deux cas il résulte que le malade présente en général l'aspect extérieur d'un homme bien portant; il a simplement la peau sèche, les muqueuses légèrement décolorées et se plaint surtout de douleurs au côté droit et d'une paresse progressive au travail; il reste facilement au lit. L'examen clinique montre une exagération du pouls et un peu de température vespérale. L'examen du sang indique une légère hypoglobulie ne dépassant guère 4 000 000 de globules rouges par millimètre cube de sang (4 430 000 dans le cas de Ward et 5 800 000 dans notre cas personnel) avec une hyperleucocytose plus ou moins prononcée (16 930 dans le cas de Ward et 8 100 dans le nôtre) portant surtout sur les éosinophiles. En effet le premier examen, dans le cas de Ward, donna un pourcentage de 37,2 pour 100 d'éosinophiles et dans le nôtre de 10,5 pour 100. Bref le malade a tous les symptômes d'une *toxhémie*. Ce fait n'a pas lieu de nous étonner, car les recherches de Taufflieb, faites dans notre laboratoire de 1913 à 1914, ont montré qu'on peut provoquer expérimentalement l'éosinophilie chez le cobaye en lui injectant des extraits de Douves (3); ce sont les toxines du parasite, absorbées et passées dans le sang, qui provoquent l'éosinophilie et le leucocyte éosinophile est en somme spécialisé dans la lutte contre les toxines, qu'il absorbe et détruit.

L'éosinophilie sanguine devra donc mettre sur la voie du diagnostic, que viendra confirmer la découverte d'œufs à clapet (fig. 3) dans les matières

1. C'est Perroncito qui le premier, en 1881, signala l'existence d'œufs de Douves dans les matières fécales de certains ouvriers travaillant au tunnel du Saint-Gothard; ces œufs coexistaient avec ceux de l'Ankylostome et le tableau clinique était celui de l'anémie pernicieuse des mineurs. C'est à l'espagnol Sagarra que revient le mérite d'avoir, en 1890, fait le premier diagnostic de distomatose hépatique par la recherche des œufs dans les matières fécales.

2. Gordon Ward. Hepatic distomiasis (sheep rot) in man. *Brit. med. Journ.*, p. 931, 22 avril 1911.

3. R. Taufflieb. Distomatose à *Fasciola hepatica* chez l'homme et chez l'animal. Quelques propriétés des extraits de Distomes; leur rôle dans l'éosinophilie. *Thèse de Lyon*, 31 juillet 1916. L'auteur démontre, en particulier, le fait intéressant que les toxines contenues dans les extraits sont facilement détruites par la chaleur (10 minutes à 50°) qu par certains antiseptiques (addition d'un cristal de thymol ou de quelques gouttes d'acide phénique).

J. Guiart.

fécales (1). Toutefois nous insisterons sur ce fait que l'examen microscopique pourra être négatif, si on n'a pas la précaution de faire prendre au malade un peu de calomel pendant les deux ou trois jours précédents. C'est ainsi que, dans le cas observé par nous, un chef de laboratoire nous avait affirmé que le malade ne présentait pas d'œufs; nous lui fîmes prendre un peu de calomel et ses selles présentaient, dès le lendemain, une moyenne de 3 à 4 œufs par préparation. De plus, toutes les fois que l'examen microscopique redevint négatif, le calomel fit réapparaître les œufs.

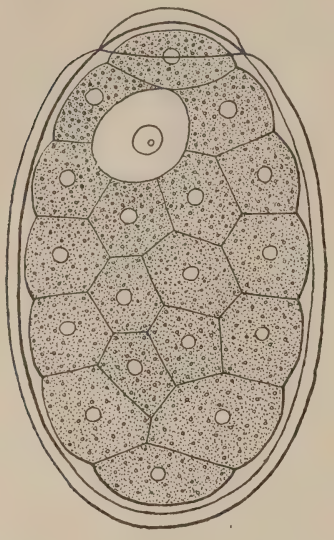


Fig. 3. — Œuf de grande Douve observé dans les matières fécales de notre malade et dessiné à la chambre claire; × 450. *Original.*

Traitement. — La distomatose hépatique est une affection vraisemblablement très longue et qui paraît avoir peu de tendance à guérir d'elle-même. Le thymol nous a donné de meilleurs résultats que la fougère mâle. On y joindra l'emploi du calomel et le traitement symptomatique; on donnera du fer et de l'arsenic contre l'anémie et on soutiendra les forces du malade en attendant la mort ou l'enkystement des parasites. On devra naturellement le soustraire aux causes d'infection en veillant à la pureté de l'eau de boisson et en lui défendant les salades et le cresson.

DISTOMATOSE INTESTINALE

Il semble que dans la plupart des cas la distomatose intestinale ne soit qu'un épiphénomène et que les Douves du foie puissent parfaitement vivre dans l'intestin. Cependant il existe un certain nombre de Douves, qui n'ont jamais été rencontrées que dans l'intestin et qui seraient assez fréquentes dans certains pays. Le *Fasciolopsis Buski* (fig. 4, 1), que l'on considérait autrefois, comme étant très rare chez l'homme, serait au contraire très répandu en Indo-Chine (chez 12 pour 100 des individus d'après Th. Barrois et Noc) et existerait aussi en Chine, aux Indes et jusqu'au

1. On devra distinguer l'œuf de la Grande Douve (*Fasciola hepatica*) d'avec celui de la Petite Douve (*Dicrocœlium lanceatum*) et celui du Bothriocéphale (*Dibothriocephalus latus*). Pour cela il sera nécessaire de les mesurer. Celui de la Grande Douve, de couleur brun jaunâtre clair, mesure de 130 à 160 μ de longueur sur 70 à 90 μ de largeur; il est donc de très grande taille. Celui de la Petite Douve, de couleur brun foncé, est trois à quatre fois plus petit et mesure de 40 à 45 μ de long sur 25 à 30 μ de large. Enfin celui du Bothriocéphale, de couleur légèrement brunâtre, présente une coque beaucoup plus mince que les précédents et une dimension intermédiaire : 70 μ de longueur sur 45 μ de largeur.

Natal. L'*Echinostomum ilocanum* (fig. 4, **4**) le remplace aux Philippines et en Malaisie. En Égypte c'est l'*Heterophyes heterophyes* (fig. 4, **10**), qui se rencontre avec fréquence dans l'intestin de l'homme. Enfin nous signalerons deux Amphistomes : le *Gastrodiscus hominis* (fig. 4, **12**) en Cochinchine et dans l'Inde et le *Cladorchis Watsoni* (fig. 4, **11**) de la Nigeria, qui semblent assez fréquents et comptent parmi les formes les plus pathogènes.

Symptomatologie. — Les symptômes produits par les Douves intestinales sont essentiellement variables. Il semble bien que certaines Douves particulièrement petites, comme l'*Heterophyes heterophyes*, puissent être

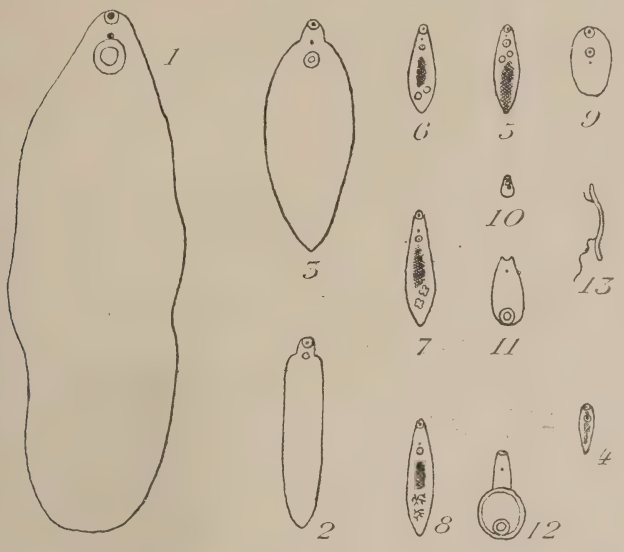


Fig. 4. — Principales Douves pouvant s'attaquer à l'homme, grandeur naturelle : 1, *Fasciolopsis Buski;* 2, *Fasciola gigantea;* 3, *F. hepatica;* 4, *Echinostomum ilocanum;* 5, *Dicrocælium lanceatum;* 6, *Opisthorchis noverca;* 7, *O. felineus;* 8, *O. sinensis;* 9, *Paragonimus Westermanni;* 10, *Heterophyes heterophyes;* 11, *Cladorchis Watsoni;* 12, *Gastrodiscus hominis;* 13, *Schistosomum hæmatobium.* Original.

inoffensives. Mais dans la plupart des cas on observera une diarrhée intense, capable par elle-même d'entraîner la mort ou pouvant se compléter d'une infection secondaire (appendicite, fièvre typhoïde, choléra). C'est qu'en effet les Douves intestinales peuvent avoir la même action pathogène que les Nématodes de l'intestin. Comme eux ce sont des parasites qui se nourrissent de sang et qui produisent, au niveau de la muqueuse intestinale, des plaies, qui peuvent ouvrir la porte à l'infection. Celle-ci semble se produire plus facilement avec les Amphistomes. Mais même quand l'infection ne se produit pas, ce qui semble être le cas normal, il existe presque toujours une violente irritation de la muqueuse, d'où une diarrhée intense avec selles parfois striées de sang.

Diagnostic. — Le diagnostic sera facile quand les Douves seront expulsées hors de l'intestin, mais il sera également possible de rechercher les œufs par un examen microscopique des matières fécales.

J. Guiart.

Traitement. — Les Douves de l'intestin ne sont pas aussi faciles à expulser qu'on serait tenté de le croire, aussi faut-il recourir à des anthelminthiques puissants. Le procédé le plus sûr sera la médication thymolée.

DISTOMATOSES DIVERSES

Les Douves se nourrissent de sang; on comprend donc qu'une jeune Douve puisse pénétrer dans un vaisseau. Il lui suffira de se fixer par ses ventouses pour résister au torrent sanguin et comme elle aura une nourriture abondante, elle grandira rapidement et pourra être le point de départ d'une embolie ou d'une phlébite. Mais le plus souvent elle sera entraînée par le torrent circulatoire. Le parasite pourra s'arrêter dans les capillaires du poumon (*distomatose pulmonaire*) ou dans les capillaires périphériques (*Douves erratiques*). Ces dernières se rencontreront dans un organe quelconque (épiploon, œil, cerveau, etc.) et, le plus souvent, dans le tissu conjonctif sous-cutané, où elles provoquent la formation d'une tumeur ou d'un abcès.

Durant la migration, que nous venons de résumer brièvement, nous avons vu qu'une Douve quelconque peut vivre un certain moment dans le poumon ou dans le sang. On peut donc comprendre facilement que certaines espèces aient pu s'adapter facilement à ces milieux spéciaux. Tel est le cas du *Paragonimus Westermanni* (fig. 4, **9**) qui provoque en Extrême-Orient une affection très commune et très grave, simulant la phtisie et qui est généralement décrite sous le nom de *distomatose pulmonaire* ou mieux d'*hémoptysie parasitaire.* Telles sont enfin les différentes espèces de Bilharzies (fig. 4, **13**), ces Douves intéressantes, qui se sont si merveilleusement adaptées au milieu sanguin, en provoquant de très graves affections, qui seront étudiées ailleurs à l'article *bilharziose.*

COCCIDIOSE

Par J. GUIART

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

On donne le nom de *coccidiose* à différentes affections produites par certains protozoaires parasites, appartenant à la classe des Coccidies.

Coccidies. — Les Coccidies sont des protozoaires, qui vivent en parasites chez différents animaux et en particulier chez les vertébrés. Ce sont

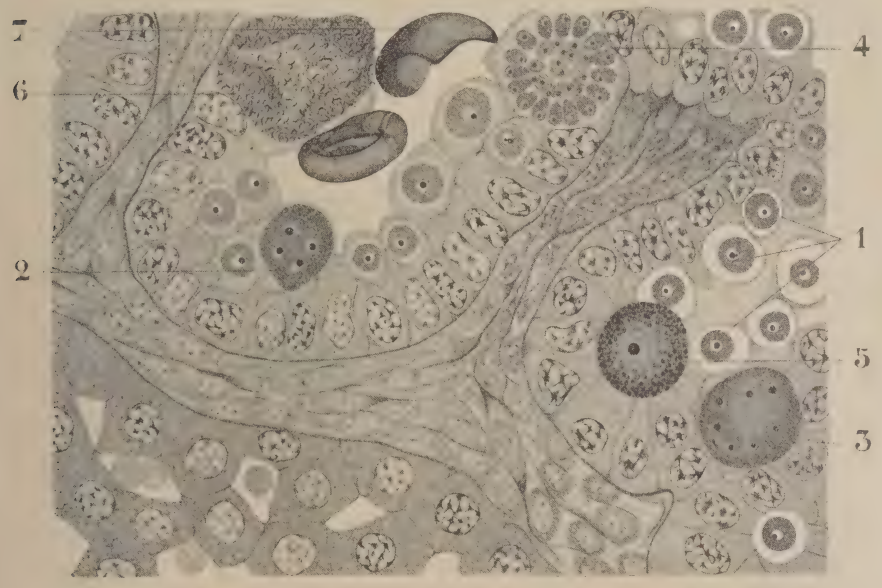


Fig. 1. — Adénome coccidien du foie du lapin : 1, stades jeunes intracellulaires du *Coccidium cuniculi*; 2, 3, 4, différents stades de la formation des mérozoïtes; 5, macrogamète reconnaissable à ses granules chromatoïdes; 6, microgamétocyte; 7, oocyste déformé par la fixation; noter la prolifération du tissu conjonctif et de l'épithélium parasité, provoquant la formation de replis du canalicule biliaire; d'après Borrel et Roussel.

presque toujours des parasites intracellulaires qui se logent d'ordinaire dans les cellules épithéliales du tube digestif ou des canaux biliaires.

La Coccidie est un parasite de forme ovalaire ou sphérique, qui vit dans une cellule épithéliale, entre la cuticule et le noyau. C'est une cellule nue, c'est-à-dire sans membrane d'enveloppe; aussi la Coccidie peut assimiler et désassimiler par simple osmose au sein du protoplasme vivant de la cellule-hôte. Au centre, se trouve un gros noyau vésiculeux, renfermant un volumineux caryosome (fig. 1, 1).

J. Guiart.

Comme la plupart des protozoaires, elle se reproduit de deux façons différentes : par voie asexuée et par voie sexuée. La reproduction asexuée ou schizogonie assure la multiplication endogène du parasite dans l'organisme parasité. Par division nucléaire et protoplasmique, la Coccidie adulte se divise en un certain nombre de mérozoïtes (fig. 1, 2, 3, 4), qui deviennent libres et infestent de nouvelles cellules. La reproduction sexuée ou sporogonie assure la multiplication exogène du parasite; elle a pour but de permettre la dissémination du parasite chez de nouveaux hôtes. Pour cela certaines Coccidies adultes ou gamètes subissent une différenciation sexuelle en microgamètes mâles (fig. 1, 6) et macrogamètes femelles (fig. 1, 5), qui se fécondent et donnent un zygote enkysté ou oocyste (fig. 1, 7). Le contenu se divise alors en un certain nombre de spores dans lesquelles se différencient des sporozoïtes. Les oocystes, entraînés au dehors avec les excreta, peuvent revenir dans le tube digestif d'un nouvel hôte; la paroi éclate alors et les sporozoïtes, mis en liberté, vont infester les cellules épithéliales de l'intestin ou du foie (1).

L'homme paraît n'être pour les Coccidies qu'un parasite tout à fait accidentel; les espèces qui ont été rencontrées chez lui sont au nombre de quatre, appartenant à deux genres différents : le genre *Diplospora* Labbé 1893 (et non *Isospora* Schneider 1881 caractérisé par des spores polyzoïques) dont les oocystes donnent 2 spores tétrazoïques (fig. 4) et le genre *Coccidium* Leuckart 1879 (et non *Eimeria* Schneider 1875, nom donné aux stades jeunes schizogoniques) caractérisé par des oocystes donnant 4 spores dizoïques (fig. 2, 2 et 3).

Les espèces actuellement connues sont : *Diplospora hominis* (Rivolta 1878); *Coccidium Wenyoni* (Dobell, 1919); *C. oxyspora* (Dobell 1919); et *C. Gubleri* sp. n. Les trois premières espèces sont parasites de l'intestin et la dernière est parasite du foie.

Coccidiose intestinale. — L'étude des matières fécales des soldats des armées d'Orient (Gallipoli, Salonique, Palestine et Mésopotamie) a montré que la coccidiose intestinale est assez fréquente et une soixantaine de cas ont été relevés. La plupart se rapportent à *Diplospora hominis* (fig. 2, 1), forme voisine de *D. bigemina* de l'intestin des carnivores: quatre cas se rapportent à *Coccidium Wenyoni* (fig. 2, 2), forme voisine de *C. falciforme* de l'intestin de la souris; enfin un cas se rapporte à *C. oxyspora* (fig. 2, 3).

Nous insistons sur le fait que, contrairement à ce que l'on pensait, *Diplospora hominis* est la Coccidie la plus fréquente chez l'homme. C'est elle qui a été rencontrée dans la plupart de cas orientaux, mais c'est elle aussi, très vraisemblablement, qui a été décrite par différents auteurs sous le nom de *D. bigemina*, forme voisine, mais assez différente : par Virchow à Berlin; par Railliet, aux environs de Paris, chez une femme et son enfant atteints tous deux de diarrhée chronique; par nous-même enfin, à Paris, dans les matières fécales d'un malade atteint d'appendicite, sans

1. Pour plus de détails voir : J. Guiart. Biologie et rôle pathogène des parasites animaux. *Nouveau Traité de Pathologie générale* de Bouchard et Roger. Paris, 1914, t. II, p. 857-858.

que nous puissions du reste affirmer qu'il y ait eu un rapport entre la maladie et le parasite.

Ces Coccidies paraissent vivre dans l'intestin grêle, où elles se multiplient en détruisant les cellules épithéliales aux dépens desquelles elles se nourrissent. Nous admettons, jusqu'à preuve du contraire, qu'elles peuvent jouer un rôle pathogène dans l'éclosion des diarrhées chroniques au cours desquelles on les observe. Toutefois nous ne croyons pas qu'elles puissent

Fig. 2. — Les Coccidies de l'intestin de l'homme. × 1000; d'après Dobell : **1**. *Diplospora hominis*, forme non sporulée; **2**, *Coccidium Wenyoni*, forme sporulée; **3**, *C. oxyspora*, forme sporulée.

produire d'affections graves chez l'homme, parce que celui-ci a bien peu de chances de s'infecter fréquemment et parce que les Coccidies, après s'être multipliées un certain temps par schizogonie, se trouvent fatalement entraînées au dehors pour y sporuler; la coccidiose est donc une maladie qui doit guérir spontanément.

Coccidiose hépatique. — L'observation la plus ancienne de coccidiose hépatique a été faite par Gübler, à l'hôpital Beaujon, en 1858. Il s'agissait d'un ouvrier carrier, âgé de 45 ans, atteint de troubles digestifs et d'anémie intense; le foie était très hypertrophié et présentait une tumeur fluctuante, qu'on prit pour un kyste hydatique. L'individu étant mort subitement de péritonite, à la suite d'une chute, l'autopsie révéla la présence, dans le foie, d'une vingtaine de tumeurs, dont l'une, grosse comme la tête d'un fœtus, était remplie d'une substance puriforme, renfermant un nombre énorme de Coccidies enkystées (fig. 5).

J. Guiart.

D'autres cas de coccidiose humaine sont d'ailleurs connus. La collection Sömmering, que possède l'Université de Giessen, renferme, au dire de Leuckart, un foie, dont les canaux biliaires sont ulcérés par des Coccidies. De même, Sattler a vu, à Vienne, un foie, dont les canaux biliaires étaient distendus et dont l'épithélium proliférait activement et renfermait des Coccidies. Enfin Silcok a eu l'occasion d'observer une femme de 50 ans, dont le foie, très hypertrophié, présentait un grand nombre de foyers caséeux, la plupart superficiels, rappelant absolument les taches blanches du foie des lapins atteints de coccidiose. Des foyers caséeux, de même nature, s'observaient dans la rate et dans la paroi de l'intestin. Toutes ces lésions étaient dues à des Coccidies, qui avaient envahi aussi bien les

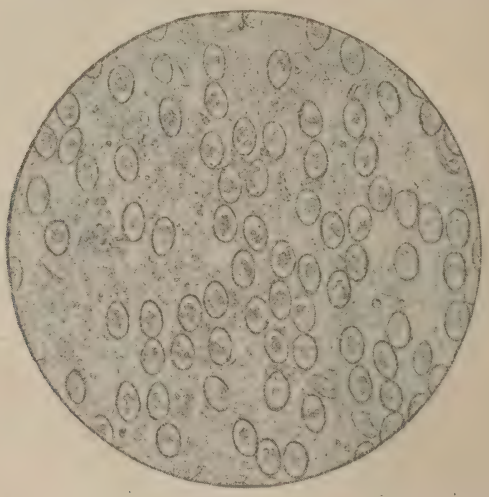


Fig. 5. — Coccidies du foie du lapin, × 250; microphotographie originale d'après une préparation à l'état frais.

cellules hépatiques que les canaux biliaires, bien que se trouvant de préférence dans ces derniers. Ce sont ces Coccidies que nous décrivons sous le nom provisoire de *Coccidium Gubleri* (fig. 5), mais qui sont certainement très voisines du *C. cuniculi* du lapin (fig. 3). Les lésions sont aussi vraisemblablement identiques et doivent consister en une prolifération des cellules hépatiques donnant naissance à de véritables adénomes (fig. 1) avec destruction des cellules parasitées.

Diagnostic. — *Diplospora hominis* s'observe toujours dans les matières fécales à l'état non segmenté (fig. 2, 1), le développement des spores (fig. 4) exigeant plusieurs jours et s'opérant toujours dans le milieu extérieur. Ce parasite diffère par là des deux autres coccidies de l'intestin, qui s'observent dans les matières fécales avec leurs spores bien développées (fig. 2, 2 et 3). L'oocyste, de forme ovoïde, à surface lisse, mesure 12 à 14 μ de longueur sur 7 à 9 μ de largeur et quand la sporogonie est terminée il renferme 2 spores renfermant chacune 4 sporozoïtes et un reliquat de protoplasme non utilisé (fig. 4).

L'oocyste de *Coccidium Wenyoni*, de forme sphérique et à surface

rugueuse (fig. 2, **2**) mesure environ 20 μ de diamètre. Dans les matières fécales il renferme toujours 4 spores ovalaires de 10 μ sur 7 μ et chaque spore renferme 2 sporozoïtes disposés tête-bèche avec un volumineux reliquat de segmentation.

L'oocyste de *Coccidium oxyspora* lui ressemble étrangement et n'en diffère que par son plus grand diamètre (36 μ) et par la forme des spores qui qui sont effilées aux deux extrémités; le reliquat de segmentation est très réduit (fig. 2, **3**).

Fig. 4. — *Diplospora hominis*, forme ayant sporulé dans le milieu extérieur, × 1000; d'après Dobell.

Quant au *Coccidium Gubleri* (fig. 5), c'est une Coccidie ovoïde certainement très voisine du *C. cuniculi* du lapin (fig. 3) avec lequel on l'a jusqu'ici confondu. Elle en diffère surtout par ses dimensions beaucoup plus réduites (20 μ en moyenne, au lieu de 35 à 40 μ).

Fig. 5. *Coccidium Gubleri*. × 1000; d'après Leuckart.

Traitement. — L'homme, en raison de son alimentation, ayant peu de chances de s'infecter abondamment, la coccidiose ne peut être chez lui une maladie grave. Dans les cas de coccidiose hépatique les coccidies s'enkysteront dans le foie; dans le cas de coccidiose intestinale elles seront entraînées au dehors. Mais dans l'un comme dans l'autre cas elles seront hors d'état de nuire. La coccidiose est donc une maladie qui guérit d'elle-même.

Comme mesure de précaution on conseillera de ne jamais utiliser le fumier de lapins dans les jardins potagers.

J. Guiart.

SARCOSPORIDIOSE

Par J. GUIART

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

On donne nom de sarcosporidiose à l'infestation des muscles ou du tissu conjonctif par certains Protozoaires parasites appartenant au groupe des Sarcosporidies. Ce groupe ne renferme qu'un seul genre, le genre *Sarcocystis*, dans lequel on fait rentrer toutes les Sarcosporidies actuellement connues.

Parasitologie. — La Sarcosporidie, sous sa forme la plus jeune, apparaît comme un corps fusiforme, blanchâtre, logé dans une fibre musculaire

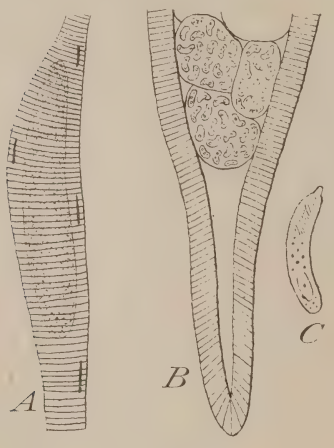


Fig. 1. — Sarcosporidies : *A*, forme jeune dans un muscle (stade *miescheria*), ×60; *B*, extrémité inférieure d'une sarcosporidie au stade *sarcocystis*, d'après Perroncito; *C*, sporozoïte, d'après Laveran et Mesnil.

Fig. 2. — Sarcosporidie au stade *balbiania* dans la paroi de l'œsophage du mouton; la zone périphérique foncée du parasite est due à l'accumulation des sporozoïtes dans les sporoblastes. *Microphotographie originale.*

(fig. 1, *A*). Au fur et à mesure que le parasite grossit en envahissant de plus en plus la fibre musculaire, aux dépens de laquelle il se nourrit, le noyau se divise activement en un certain nombre de noyaux secondaires, autour desquels s'individualise bientôt le protoplasme en constituant autant de *sporoblastes*. En même temps on voit apparaître autour du parasite une membrane d'abord mince et anhyste (stade *miescheria*), qui ne tarde pas à s'épaissir, en même temps qu'elle devient canaliculée et donne à l'animal un aspect cilié (stade *sarcocystis*). Puis dans chacun des sporoblastes, situés au centre de la Sarcosporidie, le noyau et le protoplasme se divisent de

nouveau, en donnant naissance à des *corpuscules réniformes* ou *mérozoïtes* (fig. 1, *B*). A ce stade, la Sarcosporidie peut se rompre et chacun des mérozoïtes peut infester les fibres musculaires voisines. Ainsi se ferait la multiplication du parasite dans l'intérieur de l'hôte (*cycle schizogonique*). C'est ce qui existe pour la Sarcosporidie de la souris, espèce éminemment pathogène. Mais dans la plupart des cas cette multiplication endogène ne paraît pas se produire. La Sarcosporidie, continuant à grossir, ne tarde pas à détruire complètement la fibre musculaire dans laquelle elle s'est développée et tombe alors dans le tissu conjonctif, où elle s'arrondit et prend un développement considérable par suite de l'active multiplication des sporoblastes périphériques en même temps que ceux du centre dégénèrent et restent finalement à l'état de sporoblastes vides de leur contenu (fig. 2). Ceux de la périphérie, au contraire, se gorgent littéralement de *corpuscules falciformes* ou *sporozoïtes*. La membrane d'enveloppe, considérablement distendue, redevient mince et anhyste (stade *balbiania*). Les sporozoïtes ont été bien décrits par Laveran et Mesnil : ils ont en réalité la forme d'une banane, c'est-à-dire qu'ils sont cylindriques, arqués, avec une extrémité arrondie et une extrémité pointue (fig. 1, *C*). Laveran et Mesnil ont montré aussi que ces sporozoïtes renferment une toxine, à laquelle ils ont donné le nom de *sarcocystine*. Ces sporozoïtes seraient les agents de dissémination du parasite chez de nouveaux hôtes (*cycle sporogonique*), mais on ne sait pas encore comment se fait cette dissémination.

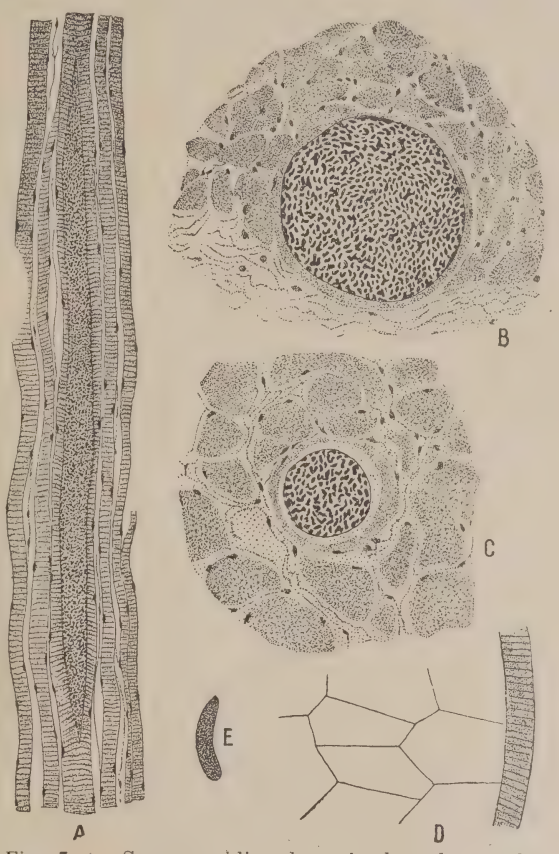


Fig. 3. — Sarcosporidie observée dans les cordes vocales de l'homme : A, coupe sagittale, × 75; B et C, coupes transversales, × 300; D, coupe transversale plus fortement grossie, × 650; E, sporozoïte, × 1 600; d'après Baraban et Saint-Rémy.

Nous avons déjà dit que tous les parasites de cet ordre sont considérés actuellement comme constituant un seul genre, *Sarcocystis*, avec de nombreuses espèces toutes parasites des Vertébrés et plus spécialement des Mammifères. Nous allons voir qu'elles peuvent exister chez l'homme, mais

elles y sont du moins extrêmement rares. Récemment, Alexeieff (1) est allé plus loin et n'admet qu'une seule espèce *Sarcocystis mieschiriana* (Kühn, 1865).

Pathogénie. — En général, les Sarcosporidies sont des parasites inoffensifs, qui ne manifestent leur présence par aucun symptôme morbide et ne peuvent être décelées qu'après la mort. La Sarcosporidie de la souris est à peu près la seule à faire exception à cette règle, mais c'est, sans doute, en raison de sa facilité de multiplication, le rôle pathogène des Sarcosporidies semblant être directement proportionnel au nombre des parasites.

On décrit généralement, dans la littérature médicale, 8 cas de sarcosporidiose chez l'homme. Or, ceux de Lindemann (1863) et de Rosenberg (1892) sont tellement douteux qu'il n'est même pas certain qu'on se trouve en présence de parasites animaux; les deux cas de Koch et Gaffky (1887) ne sont guère moins douteux et le cas de Kartulis (1895) se rapporte vraisemblablement à des Coccidies. Nous ne retiendrons donc que trois cas dont l'authenticité ne peut être mise en doute.

Le premier fut observé à Nancy, en 1894, par Baraban et Saint-Rémy. Ils observent des Sarcosporidies dans les cordes vocales d'un supplicié et ils les décrivent et les figurent avec soin (fig. 3). Se basant sur la classification de R. Blanchard, ils le rapportent au *S. muris* de la souris. Il s'agissait cependant d'un parasite inoffensif, doué d'un faible pouvoir de multiplication, puisque dans l'ensemble des coupes qui furent faites du larynx on compte à peine une douzaine d'individus. Du reste les muscles des cordes vocales n'étaient guère modifiés, puisque, pendant la vie, l'individu parasité ne présentait pas de troubles de la parole.

En 1900, le professeur Hoche décrit encore une Sarcosporidie dans les muscles d'un tuberculeux mort à Nancy. Mais cette fois le professeur Vuillemin, faisant une étude comparative de ce parasite et de celui rencontré autrefois par Baraban et Saint-Rémy, constate qu'il s'agit d'une même Sarcosporidie, dont la diagnose répond au *S. tenella* du mouton, espèce qui ne semble guère pathogène.

Enfin, en 1909, Darling trouve, par biopsie, une Sarcosporidie dans les biceps d'un nègre des Barbades atteint de fièvre typhoïde. Il ne put le rapporter à une espèce connue, mais constata que le parasite disparut de lui-même au bout de quatre mois. Il pense que ce nègre s'infecta en mangeant de la viande crue.

Conclusion. — Il semble bien que la sarcosporidiose soit extrêmement rare chez l'homme et soit sans grande importance pathogène. Le diagnostic se fera par des dissociations de muscles et des coupes. Le traitement est inconnu; il semble du reste que l'affection puisse guérir d'elle-même. La seule mesure prophylactique consistera à éviter d'ingérer la viande crue.

1. Alexeieff. Recherches sur les Sarcosporidies. *Arch. de Zool. expér.*, t. 51, 1913.

ÉCHINOCOCCOSE

Par F. DÉVÉ

Professeur à l'École de Médecine de Rouen.

Maladie commune à l'homme et aux animaux, l'échinococcose ou maladie hydatique est liée au développement de l'*Echinococcus polymorphus* dans l'organisme. Cet endoparasite, de forme vésiculeuse, représente la phase larvaire, agame, d'un cestode, le *Tænia echinococcus*, ayant pour habitat naturel l'intestin du chien (1).

Le ver vésiculeux constitue, au milieu des tissus, un corps étranger enkysté. Son contenu « eau de roche » a valu au kyste fibreux qui l'enveloppe la qualification d'hydatique. Ainsi se justifie la vieille appellation de « kyste hydatique », que l'usage a consacrée. A cette ancienne expression il convient de substituer désormais la dénomination plus précise et plus générale de ÉCHINOCOCCOSE, qui permet d'opposer les deux termes ÉCHINOCOCCOSE HYDATIQUE et ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE. Il s'agit là, en effet, de deux variétés nettement tranchées, peut-être même de deux espèces parasitaires distinctes, qui, en tout état de cause, méritent une description séparée.

I

ÉCHINOCOCCOSE HYDATIQUE

L'échinococcose hydatique comporte plusieurs modalités pathogéniques que nous définirons dès l'abord.

A l'heure actuelle il y a lieu de distinguer : A) une échinococcose hydatique *primitive* ; B) une échinococcose hydatique *secondaire* ; C) une échinococcose hydatique *primitive hétérotopique*. Liée au développement vésiculaire local d'un embryon hexacanthe issu d'un œuf de ténia échinocoque, la première représente la forme naturelle de la maladie. C'est celle qui nous retiendra surtout. La seconde, accidentelle, est due à la greffe, *in situ* ou à distance, d'éléments échinococciques nés dans une vésicule hydatique-mère (vésicules-filles, capsules proligères, scolex) et mis en liberté par la rupture du kyste primitif. Intermédiaire aux deux autres, la troisième modalité est caractérisée par la greffe, à distance, d'une vésicule primitive énucléée intacte de son kyste, à la suite de la rupture accidentelle de celui-ci.

1. Cf. F. DÉVÉ. *Les kystes hydatiques du foie.* Paris, F. R. de Rudeval, 1905.

A. — ÉCHINOCOCCOSE HYDATIQUE PRIMITIVE

La connaissance des « kystes hydatiques » remonte à l'antiquité. Depuis Galien, depuis Hippocrate, on savait que le foie « engendre » parfois des « hydatides ». Mais c'est seulement à la fin du XVIII[e] siècle (Pallas, Goeze) qu'on reconnut la nature parasitaire de ces productions. Bientôt, grâce aux travaux de Laënnec, de Bremser, de Steenstrup, de von Siebold, de van Beneden, de Naunyn, de Leuckart, l'histoire naturelle de l' « échinocoque » se précisa. Certains points encore obscurs de la biologie du parasite hydatique ont été élucidés, dans ces dernières années, grâce à la méthode expérimentale.

Fig. 1. — Ténia échinocoque. *a*. Le ténia, grandeur naturelle.

Évolution zoologique. — Le parasite échinococcique à l'état parfait, sexué, est, avons-nous dit, un ténia, *T. echinococcus*, qui vit dans l'intestin de certains chiens. Ce ver atteint à peine 4 à 5 millimètres de longueur. Il possède trois à quatre anneaux, dont le dernier, arrivé à maturité, est long de 1 millimètre et demi à 2 millimètres et contient de 500 à 800 œufs (ou embryophores). Ceux-ci renferment, dans leur épaisse coque rayonnée, un embryon (oncosphère) appelé *hexacanthe* en raison des six crochets déliés (spicules) qu'il porte au niveau d'un de ses pôles (fig. 2).

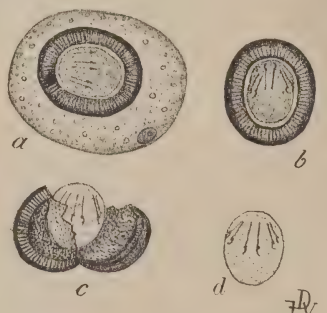


Fig. 2. — Œufs de ténia échinocoque : *a*, œuf dans sa membrane vitelline ; *b*, œuf libre ; *c*, œuf écrasé ; *d*, embryon hexacanthe libre.

L'anneau mûr se détache et est expulsé, mêlé aux matières fécales du chien ténifère. Les œufs qu'il contient, disséminés sur le sol, se trouvent amenés, par l'eau de boisson, par les aliments consommés crus, dans l'estomac de l'hôte intermédiaire. La coque de l'œuf est ramollie, digérée, par le suc gastrique et l'embryon, devenu libre, plonge dans l'épaisseur de la muqueuse digestive, grâce aux mouvements de ses six spicules. Il ne tarde pas à tomber dans la lumière d'un ramuscule veineux tributaire de la veine porte, dont le sang l'emporte jusqu'au réseau capillaire du foie (qu'il peut d'ailleurs réussir à franchir). Beaucoup plus rarement, il pénètre dans une veinule tributaire de la veine cave (système de Retzius) et se trouve ainsi emporté directement au poumon. On a enfin admis, très théoriquement, qu'il peut éven-

tuellement pénétrer dans un canalicule chylifère qui l'amènerait au canal thoracique et par là au poumon.

Arrivé à destination, l'embryon se transforme, suivant un processus que nous préciserons plus loin, en une vésicule hydatique qui augmente lentement de volume. D'abord stérile, *acéphalocyste*, cette vésicule donne bientôt naissance, au niveau de sa membrane germinale, à de petits bourgeons creux, les capsules proligères, à l'intérieur desquels se forment de petites têtes de ténias ou *scolex* : la vésicule échinococcique est devenue *fertile*.

Que l'animal (mouton, porc) porteur de telles « boules d'eau » soit abattu et que ses viscères parasités (poumon, foie) viennent à être mangés par un chien, les scolex se trouveront amenés dans leur milieu prédestiné. Ils se fixeront dans les premières portions de l'intestin grêle. Poussant successivement un, deux, trois anneaux, ils se transformeront en autant de ténias échinocoques. Ceux-ci arriveront à maturité au bout de six à huit semaines. Et nous voilà revenus à notre point de départ.

Tel est le *cycle évolutif naturel* du parasite échinococcique. Conformément à la loi de la « transmigration des vers cestoïdes », établie par van Beneden, il demande, pour se réaliser, *deux hôtes successifs*. Nous verrons, par la suite, qu'à côté de ce « grand cycle » existe un « petit cycle échinococcique » (Dévé), dont les révolutions s'accomplissent chez un seul hôte : ce sera le cycle de l'échinococcose secondaire.

Anatomie pathologique. — Tout kyste hydatique offre deux parties à considérer : le *parasite hydatique* proprement dit et le *kyste* qui l'entoure.

Le parasite. — Dans les cas simples qui doivent être pris pour type de description, le parasite échinococcique est représenté par une *vésicule* sphérique, tendue, pleine de liquide limpide, qui occupe toute la cavité kystique moulée sur elle. La paroi de cette vésicule (*membrane-mère*), blanche, molle, se compose de deux couches intimement unies. L'une, externe, épaisse, est constituée de fines lamelles, concentriques, d'une substance « chitineuse » amorphe et réfringente : c'est la *cuticule* (membrane feuilletée). L'autre, interne, se réduit à une mince pellicule plasmodiale, nucléée et glycogénée (Brault et Loeper), qui tapisse toute la cuticule : c'est la *germinale* (membrane fertile). A cette germinale sont appendus de nombreux petits grains blancs (*capsules proligères*) qui se détachent à la moindre secousse et se ramassent au point déclive de la vésicule, sous forme d'un sable blanc : le *sable hydatique*. Les capsules proligères renferment des *scolex* possédant 4 ventouses, une couronne de 32 à 38 crochets et renfermant de nombreuses plaques calcaires réfringentes (fig. 4).

Au début de son développement la vésicule-mère est acéphalocyste. Dans la règle, elle reste telle jusqu'au volume moyen d'une noix, d'un abricot. Au delà de cette taille, les kystes hydatiques sont exceptionnellement stériles, du moins chez l'homme. Aussi peut-on poser en règle que *la présence de scolex est constante dans les kystes qu'on diagnostique et qu'on opère.*

Fréquemment, mais non constamment, loin s'en faut, la vésicule-mère donne enfin naissance à des *vésicules-filles* ou *hydatides*, dont la structure reproduit celle de la vésicule-mère. A l'image de celle-ci, les hydatides ren-

ferment du sable échinococcique. Elles peuvent aussi contenir des vésicules dites petites-filles : c'est le phénomène connu des anciens auteurs sous le nom d' « emboîtement des hydatides ». L'origine des vésicules-filles n'est pas univoque [1]. Certaines naissent de petits îlots germinatifs erratiques enclavés entre les feuillets anhistes de la cuticule. Celles-là évoluent vers le dehors (*vésicules exogènes*). Refoulées excentriquement par l'élaboration continue de nouvelles stratifications cuticulaires au contact de la germinale, elles se trouveront finalement libérées par l'exfoliation gélatiniforme

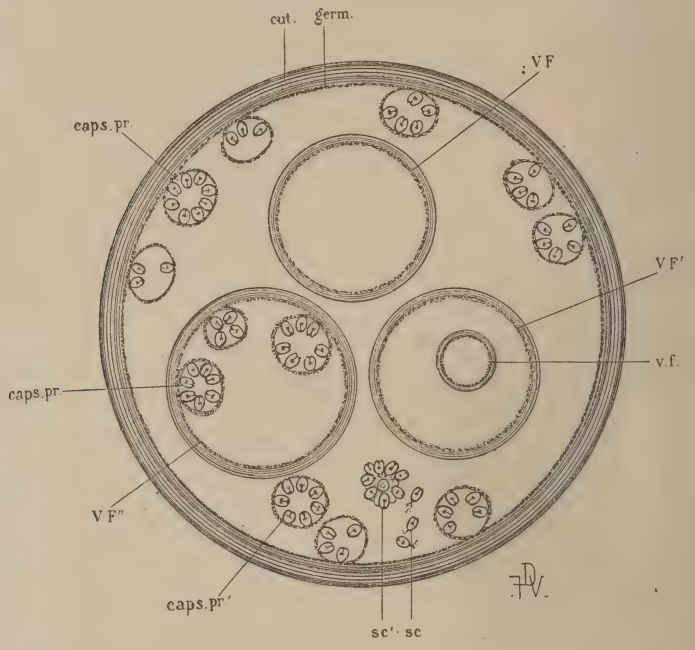


Fig. 3. — Schéma de la vésicule échinococcique. *Cut.*, cuticule; *germ.*, membrane germinale; *caps. prol.*, capsule proligère; *sc.*, scolex; *V. F.*, vésicule-fille.

des couches superficielles de la cuticule. Les autres naissent et se développent à l'intérieur de la cavité vésiculaire (*vésicules endogènes*). Elles se forment aux dépens : soit de bourgeons indifférenciés de la germinale, soit des capsules proligères (par cuticularisation de leur fragile vésicule plasmodiale), soit enfin des scolex eux-mêmes (par métamorphose vésiculaire de ces éléments).

Pour ce qui est du *liquide* élaboré par le protoplasma parasitaire, sa limpidité l'a fait comparer à l'eau de roche. Sa densité oscille entre 1007 et 1015; son point cryoscopique entre — 0,55 et — 0,70. Le liquide hydatique n'est pas albumineux et ne coagule ni par la chaleur ni par les acides. Outre des sels minéraux, principalement du chlorure de sodium (5 à 7 gr. par litre), il contient des substances organiques, de l'acide succinique notam-

1. F. Dévé. Les vésicules hydatiques-filles. Leurs origines. Leurs conditions pathogéniques. *La Presse médicale*, 8 août 1918.

ment, parfois du sucre. Il renferme enfin certains produits toxiques qui provoquent les accidents de l'intoxication hydatique. Le liquide hydatique est normalement privé de germes microbiens. Il constitue pourtant un excellent milieu de culture pour les différents microbes pyogènes. S'il reste strictement aseptique au milieu de tissus exposés à l'infection, c'est que *la membrane-mère est d'une imperméabilité absolue aux microbes, tant qu'elle est vivante* (Chauffard et Widal).

Le kyste. — C'est à tort que beaucoup de médecins et de chirurgiens appellent « kyste » la vésicule hydatique elle-même et « membrane péri-kystique » son enveloppe fibreuse. On doit réserver le nom de *kyste* à la capsule fibroïde qui entoure, qui « enkyste » le corps étranger parasitaire.

Cette enveloppe adventice fait partie du viscère envahi ; *ce n'est pas une « membrane » indépendante.* Elle se continue, en dehors, sans aucune limite nette, sans aucun soi-disant « plan de clivage » intermédiaire, avec le tissu-hôte dont elle ne représente qu'une sorte de feutrage scléreux. Jamais elle n'adhère à la vésicule parasitaire sur laquelle elle se moule (fig. 5).

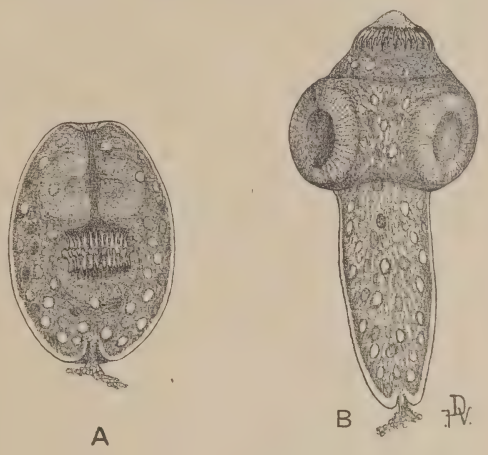


Fig. 4. — Scolex échinococcique.
A, invaginé ; B, évaginé.

Un triple processus, toxique, inflammatoire et mécanique, préside à la formation de la capsule adventice. Le dernier processus se traduit par une *atrophie locale du viscère*, du fait de la distension exercée par la vésicule échinococcique vivante et croissante. Sous l'influence de cette pression excentrique, combinée avec le processus toxique local, les éléments nobles du parenchyme ambiant disparaissent, tandis que le tissu conjonctif interstitiel subit la transformation scléreuse. Les vaisseaux sanguins de faible calibre s'oblitèrent graduellement, par endartérite et endophlébite. Il en résulte que *le kyste adventice est, par lui-même, essentiellement avasculaire.* Si de grosses veines se rencontrent parfois dans son épaisseur, il s'agit de vaisseaux du voisinage englobés dans l'atmosphère fibreuse péri-parasitaire ; ce sont *vaisseaux d'emprunt et de hasard*, n'ayant rien à voir avec un prétendu rôle de nutrition du parasite. Contrairement aux vaisseaux sanguins, *les canaux muqueux* (biliaires, bronchiques, pyéliques, pancréatiques, parotidiens) *inclus dans la paroi kystique n'offrent aucune tendance à l'oblitération.* Malgré l'aplatissement auquel ils sont soumis, ils restent perméables jusqu'au contact du parasite, grâce à leur épithélium incapable de symphyse. Ainsi s'explique la fréquence de leur ouverture dans la cavité kystique et, en retour, l'élimination fréquente de débris hydatiques par les gros conduits excréteurs (bronches, cholédoque, uretère).

F. Dévé.

On accordait autrefois une grande importance aux réactions inflammatoires périkystiques. On insistait sur la salutaire « périkystite adhésive » qui mettrait les séreuses à l'abri de la rupture des kystes. C'est là une notion inexacte. *La règle*, au contraire, *est que les kystes hydatiques non compliqués fassent librement saillie dans les séreuses*. Cette règle explique précisément la fréquence, si longtemps méconnue, de la rupture des kystes aseptiques dans les cavités séreuses (péritoine, péricarde, plèvre). Les phénomènes inflammatoires restent tout aussi atténués au niveau de la paroi des gros vaisseaux et ils n'empêchent pas davantage la rupture des kystes aseptiques dans les grandes cavités sanguines (veine cave inférieure, cœur).

Pendant que le parenchyme viscéral subit, dans l'ambiance immédiate du parasite, une atrophie progressive, il devient, à distance, le siège d'une *hyperplasie compensatrice* bien étudiée par Max Dürig, Hanot, Chauffard, Kahn. Aussi l'insuffisance glandulaire est-elle exceptionnelle, en matière de kyste hydatique, malgré le volume parfois énorme de la tumeur parasitaire.

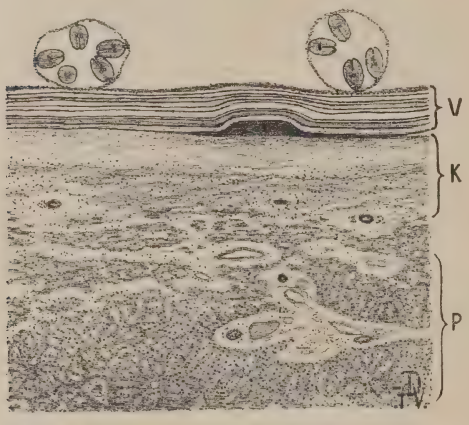


Fig. 5. — La paroi kystique.
V, paroi vésiculaire; K, kyste fibreux;
P, parenchyme-hôte.

Modalités anatomo-pathologiques. — La disposition simple et typique que nous venons de décrire se modifie, en dehors même de toute complication, du fait de l'âge de la lésion. Dans les vieux kystes on a généralement affaire à la *forme complexe* (Dévé). Épaissie, sclérosée, superficiellement nécrosée, parfois partiellement calcifiée, la paroi kystique renferme, alors, un amas de vésicules transparentes, englués dans un magma d'hydatides affaissées et de débris gélatiniformes. Ordinairement, il n'y a plus, en pareil cas, de membrane-mère reconnaissable.

A côté des kystes hydatiques à prolifération endogène, de règle dans les kystes viscéraux, existe une modalité anatomo-pathologique caractérisée par la *prolifération exogène* du parasite. Cette forme appartient presque exclusivement à la localisation osseuse. Évoluant vers l'extérieur de la cuticule, les petites vésicules de nouvelle formation s'infiltrent dans les aréoles du tissu spongieux, en s'adaptant à la fois à la taille exiguë et à la forme capricieuse des mailles trabéculaires osseuses. D'où un aspect « multiloculaire » qu'on a voulu, à tort, identifier avec l'échinococcose alvéolaire.

Il y a lieu de mentionner enfin une forme anatomo-pathologique peu décrite jusqu'ici : l'*abcès migrateur hydatique*. Cette modalité s'observe en particulier au niveau de la colonne vertébrale (mal de Pott hydatique),

dans certains kystes musculaires (masse sacro-lombaire, psoas-iliaque, adducteurs), exceptionnellement dans les kystes du bord postérieur du foie, extra-péritonéaux. On a affaire à une poche à parois irrégulières, diverticulaires, véritable clapier hydatique, qui progresse lentement en s'insinuant dans les interstices conjonctifs. A l'ouverture de poches de ce genre, on trouve, nageant dans une sérosité louche, de nombreuses hydatides plus ou moins affaissées, au milieu desquelles il est impossible de retrouver une membrane-mère.

Localisations. — Tous les viscères, tous les tissus peuvent être intéressés par le parasite échinococcique. Toutefois les kystes hydatiques affectent des *localisations électives*, d'ailleurs variables selon l'espèce animale. Chez l'homme, les localisations de l'échinococcose hydatique *primitive* — abstraction faite des localisations *secondaires* qui ont faussé, jusqu'ici, toutes les statistiques — s'observent, d'après nos recherches, avec la fréquence suivante :

Foie	74,9	pour 100
Poumon	8,5	—
Muscles	5,7	—
Rate	2,3	—
Rein	2,1	—
Cerveau	1,4	—
Os	0,9	—
Divers	4,2	—

Nombre. Multiplicité fréquente. — Les kystes hydatiques primitifs sont *solitaires*, chez l'homme, dans environ *les deux tiers des cas* (Dévé). *Près du tiers des sujets atteints d'échinococcose primitive sont porteurs de kystes multiples*, répartis tantôt dans un seul organe (foie, poumon), tantôt parallèlement dans plusieurs viscères (foie, poumon, rate, rein). Les chiffres de trois, quatre et cinq kystes sont loin d'être rares. D'une façon exceptionnelle, on a rencontré, en pathologie humaine, un envahissement viscéral massif.

Pathogénie. — Les œufs du ténia échinocoque offrent une *résistance* très notable aux agents de destruction atmosphériques. Nous avons pu établir expérimentalement que leur vitalité persiste après onze jours de dessiccation, après seize jours de séjour dans l'eau, après quatre mois de séjour dans la glace.

Ingérés avec une eau de boisson non filtrée ou avec des légumes consommés crus, ces œufs sont amenés dans l'estomac où l'embryon hexacanthe est mis en liberté. Est-ce là, pour le parasite, l'unique voie d'introduction dans l'organisme? Quelques auteurs, cherchant l'interprétation de faits particuliers, ont admis la possibilité d'une *pénétration directe de l'embryon* : à travers la muqueuse vaginale, la muqueuse buccale, la conjonctive ou même au niveau d'une plaie cutanée. Aucune de ces hypothèses ne mérite d'être retenue. Plus plausible, au contraire, apparaîtrait l'idée émise par Dougand Bird pour expliquer la fréquence de la localisation pulmonaire de l'échinococcose : celle d'un apport direct des œufs de ténia par l'air inspiré. Nous avons démontré, en effet, que l'action du suc gastrique n'est pas nécessaire pour mettre en liberté l'oncosphère. Nous pensons

néanmoins que, sauf exception, les kystes du poumon reconnaissent, comme les autres, une *voie d'apport circulatoire*.

Longtemps il fut admis que l'embryon, une fois libéré, pouvait cheminer activement, à l'aide de ses six spicules, dans le tissu conjonctif sous-péritonéal, mésentérique, péri-aortique, et qu'il était capable d'aller chercher lui-même son gîte, plus ou moins loin du tractus intestinal. C'est par ce mécanisme pathogénique de la *migration interstitielle* qu'on expliquait les kystes multiples de l'abdomen, les kystes du bassin, ceux du mésentère, de la plèvre, de la racine des membres. Pareille hypothèse doit être abandonnée, à l'heure actuelle. L'hexacanthe pénètre bien activement dans l'épaisseur de la muqueuse digestive; mais il ne tarde pas à tomber dans quelque ramuscule veineux et, dès lors, c'est *passivement* qu'il est emporté jusqu'à son siège définitif.

Quelles sont les conditions qui déterminent sa *fixation*? Le calibre des capillaires joue, à cet égard, un rôle indubitable. Le réseau capillaire du foie, celui du poumon, constituent deux véritables *filtres* placés sur la circulation portale et la circulation générale, qui arrêtent et retiennent le plus grand nombre des embryons embolisés. De la sorte s'expliquent fort simplement les deux localisations électives des kystes hydatiques. Cependant, les conditions purement mécaniques ne sont probablement pas seules à entrer en jeu. Certains faits cliniques et une série de faits expérimentaux permettent de penser que des conditions d'ordre bio-chimique (*terrain hydatique local*) interviennent également pour une part. Enfin on a attribué au *traumatisme* un rôle localisateur. Cette notion classique est bien difficilement acceptable. Le traumatisme ne fait guère qu'appeler l'attention du malade sur une lésion jusque-là méconnue.

Fixé dans son siège définitif, l'embryon hexacanthe subit l'évolution vésiculaire en provoquant dans le tissu-hôte un ensemble de réactions qui aboutissent à l'édification de sa capsule adventice. L'expérimentation nous a permis d'étudier l'*histogénèse du kyste hydatique* du foie, chez le porc[1]. Nous en résumerons succinctement le processus (fig. 6).

Les embryons échinococciques font leur apparition dans le foie dès la troisième heure qui suit le repas infestant. Ils se présentent sous l'aspect d'un petit placard protoplasmique mesurant de 30 à 40 μ, qu'on découvre arrêté dans la lumière d'un capillaire intra-lobulaire. Très rapidement l'embryon est entouré de leucocytes mononucléés avec lesquels il se confond pour l'œil. A partir de la soixantième heure le parasite devient reconnaissable, sous forme d'une petite masse protoplasmique pleine, arrondie, nucléée, mesurant à peine 20 μ, qui centre un nodule inflammatoire réactionnel relativement volumineux (200 μ). Dès le quatrième jour, alors qu'il ne mesure encore que 30 à 40 μ, le plasmodium parasitaire offre un début de vacuolisation centrale, résultant de l'élaboration hydatique. Au septième jour, le parasite, régulièrement sphérique, a un diamètre de 60 à 70 μ. Il est franchement « hydatique » et possède sa structure élémentaire définitive : *germinale* à protoplasma granuleux, nucléé, glycogéné, sertie

1. F. Dévé. *Archives de Médecine expérimentale*, mai 1916.

par une mince *cuticule* anhiste, dont les feuillets ne tarderont pas à se multiplier. Désormais, le parasite vésiculaire n'a plus qu'à s'accroître : au bout d'un mois, il mesure un demi-millimètre; au deuxième mois, il atteint environ 1 mm; au troisième mois, 1 mm 5 à 2 mm; au cinquième mois, 5 mm, en moyenne.

La présence du parasite provoque, dans le parenchyme ambiant, une série de *réactions locales* qui témoignent de l'action irritante et toxique

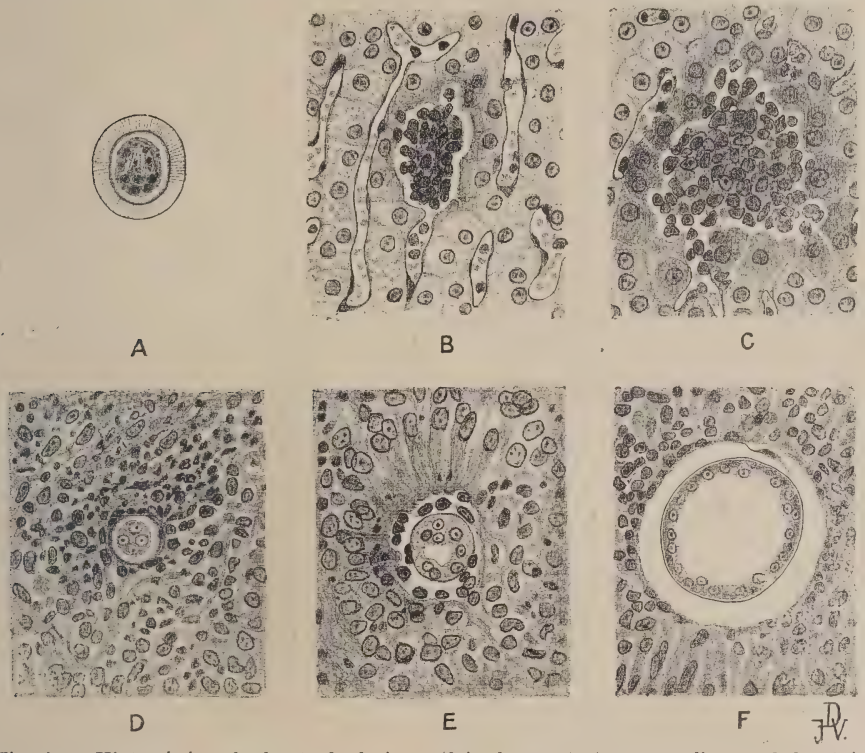


Fig. 6. — Histogénèse du kyste hydatique (foie de porc). A, coupe d'un œuf de ténia échinocoque; B, embryon hexacanthe arrêté au milieu des trabécules hépatiques, à la troisième heure; C, nodule réactionnel, à la cinquième heure; D, le parasite, vers la soixantième heure; E, le quatrième jour; F, le septième jour. (× 280).

exercée par le germe hydatique : cytolyse, afflux leucocytaire, formation de cellules épithélioïdes et géantes, éosinophilie locale. Bientôt les lésions mécaniques liées à l'expansion de la vésicule échinococcique prennent le dessus (atrophie fibreuse excentrique du parenchyme hépatique), sans toutefois que s'éteignent complètement, dans l'atmosphère péri-parasitaire, les manifestations réactionnelles liées à la toxicité hydatique locale.

Les produits toxiques élaborés par le parasite échinococcique provoquent, d'autre part, *à distance*, dans l'organisme, des modifications hémo-leucocytaires et humorales, bien étudiées dans ces dernières années, et qui se traduisent par : l'*éosinophilie sanguine* (Sabrazès, Memmi, Tuffier et Milian, Chauffard et Boidin), la formation de *précipitines* (Fleig et Lisbonne, Welsh

et Chapman), l'élaboration d'*anticorps spécifiques* (Ghedini, Apphatie et Lorenz, Weinberg et Parvu), l'existence d'une *sensibilisation anaphylactique* (Chauffard, Boidin et Laroche, Ghedini et Zamorani, Weinberg et Ciuca). Cette quadruple réaction sanguine antitoxique est parfois dissociée; elle peut même faire complètement défaut (« toxicité enclose » de Chauffard).

Étiologie. — Le ténia échinocoque a été rencontré de façon tout exceptionnelle chez le loup (Cobbold), le chacal (Panceri, Hibbert), le cougouard (Diesing), le chat domestique (Dévé, Barbagallo). C'est *le chien* qui représente son hôte normal et c'est par le chien que l'homme et les animaux sont contaminés dans la vie courante. L'*étiologie canine* de l'échinococcose doit, d'ailleurs, être précisée; car tous les chiens ne sont pas porteurs de ténias échinocoques. Dans les villes, sont presque seuls exposés à l'infestation ceux qui fréquentent les abattoirs et les tueries particulières. A la campagne, sont plus spécialement infestés les chiens de bergers, auxquels leurs maîtres jettent trop souvent en pâture les viscères de brebis envahis par des « boules d'eau ». Cette notion du « chien d'abattoir » (Dévé) permet de comprendre le tribut particulier que certaines professions paient à la maladie hydatique. La fréquence relative avec laquelle l'échinococcose s'observe chez les bouchers, les charcutiers, les bergers — et leur famille — donne, dans une certaine mesure, à cette parasitose le caractère d'une *maladie professionnelle*. Quant aux cas d'*échinococcose familiale* (Dévé) ils s'expliquent simplement par l'habitation dans un même milieu contaminé.

La *distribution géographique* de l'échinococcose se trouve également éclairée par les données précédentes. On peut dire, d'une façon générale, que la maladie échinococcique est surtout répandue dans les *pays d'élevage du mouton* où persiste la *vie pastorale*, avec ses promiscuités. La République Argentine, l'Uruguay, l'Australie, la colonie du Cap, l'Algérie, la Tunisie; en Europe, l'Islande, le Mecklembourg, la Poméranie, la Russie méridionale, la Roumanie, la Dalmatie, la Grèce, la Sicile; en France, la région des Landes, constituent les « terres classiques » du kyste hydatique.

Le *sexe* ne paraît jouer aucun rôle étiologique. Les statistiques étendues de Vegas et Cranwell, de Duprat et de Domingo Prat donnent un chiffre égal d'hommes et de femmes.

Plus importante est la notion d'*âge*. C'est surtout entre 20 et 40 ans que l'affection est constatée. On l'observe plus rarement dans la vieillesse et dans l'enfance. Toutefois, *nombre de kystes diagnostiqués chez l'adulte remontent à l'adolescence ou à l'enfance*(1).

Symptomatologie. Évolution. — Partout où le kyste peut être aisément exploré, il se montre sous forme d'une *tumeur* arrondie, de consistance ferme, rénitente, plus rarement fluctuante (kystes volumineux ou dégénérés). Il peut, dans certaines localisations, donner lieu à des signes

1. F. Dévé. *Archives de Médecine des Enfants*, mai 1918.

particuliers : « flot transthoracique » et « ballottement sus-hépatique » (Chauffard), dans les kystes hépatiques intrathoraciques ; « bruit de chaînon » (Villard, Mouchet), dans certains kystes musculaires. La percussion révèle à son niveau, outre une matité hydrique, un signe malheureusement inconstant, dont la valeur est à peu près pathognomonique : le *frémissement hydatique* de Blâtin et Briançon. A l'oreille, la vibration provoquée par la percussion donne naissance à un bruit musical comparé par Briançon (1828) à celui « que produit une corde de basse » et par Rayer (1834) à un « bruit de tambourin ». Ce signe a été décrit, depuis lors, par Santini (rimbombo sonoro) et les médecins australiens (sonorous booming). A l'exploration radioscopique, enfin, le kyste hydatique se caractérise par une ombre à contours régulièrement arrondis, comme « tracés au compas » (Béclère).

Les signes fonctionnels, douleur, dyspnée, troubles digestifs, etc., sont liés soit à la distension des viscères envahis ou à la compression des organes voisins, soit à des phénomènes irritatifs qui restent habituellement atténués tant que la lésion n'est pas compliquée.

Dans la majorité des cas, le kyste hydatique ne retentit que fort peu, en apparence, sur l'état général. Parfois pourtant, surtout en cas de kystes volumineux ou multiples, on voit s'installer une véritable « cachexie hydatique », bien décrite par Quénu et Duval : perte de l'appétit et des forces, amaigrissement, palpitations, anémie, pigmentation de la peau. Ces divers troubles doivent être attribués à une imprégnation de l'organisme par les toxines hydatiques dialysant lentement à travers la membrane parasitaire.

A côté de cette *intoxication hydatique chronique* existe une *intoxication aiguë*, dont Debove et Achard (1888) ont donné la première démonstration expérimentale et dont la pathogénie s'est singulièrement éclairée dans ces dernières années (anaphylaxie hydatique de Chauffard et Boidin). Consécutive à l'irruption d'une quantité variable, souvent minime, de liquide vésiculaire à travers une déchirure ou une éraillure de la membrane-mère ou un orifice de ponction, elle se traduit par des accidents tantôt bénins (urticaire, accès de fièvre, troubles digestifs), tantôt graves (syncope, collapsus, œdème pulmonaire), voire mortels (shock hydatique, accidents épileptiformes [1]).

L'*évolution* du kyste hydatique est longue et son accroissement habituellement très lent. La lésion parasitaire est susceptible d'entrer spontanément en *involution*. Il n'est pas rare de trouver, aux autopsies, de semblables kystes rétractés, contenant un magma gélatiniforme, caséeux ou même calcifié (nécrose aseptique de Chauffard). On ne doit d'ailleurs pas perdre de vue qu'une semblable lésion, en apparence « guérie », peut devenir le point de départ d'une suppuration plus ou moins putride.

Les *complications* proprement dites sont de deux ordres : *ruptures* et *suppuration*. Pour ce qui est des premières, tantôt on a affaire à un kyste univésiculaire à contenu aseptique, dont l'éclatement brusque (traumatique ou spontané) projette liquide et éléments échinococciques vivants dans une cavité séreuse, exceptionnellement dans une lumière vasculaire. Cet

1. Ch. Achard. *Arch. gén. de Médecine*, 1886, t. II. — F. Dévé. *Revue de Chirurgie*, mai, juin, juillet 1911.

F. Dévé.

accident est presque toujours suivi, à plus ou moins longue échéance, d'échinococcose secondaire. Tantôt, au contraire, il s'agit d'un kyste à contenu complexe et plus ou moins infecté qui s'ouvre, après adhérences d'approche, dans une cavité muqueuse voisine ou à la peau, ou qui évacue ses hydatides dans la canalisation muqueuse du viscère envahi.

Quant à la *suppuration* (qui, dans les organes glandulaires, reconnaît presque toujours une origine canaliculaire muqueuse, ascendante ou plus souvent descendante), elle donne lieu aux signes locaux et généraux des suppurations profondes. Peu virulente, l'infection peut ne provoquer aucune réaction, aucune fièvre, et rester complètement latente. Par contre, l'intervention des germes anaérobies (Hallé et Bacaloglu, Lippmann, Dévé et Guerbet) provoque une suppuration putride, parfois accompagnée d'exhalation gazeuse (pyo-pneumokystes).

Diagnostic. — C'est, avant tout, sur les caractères physiques de la tumeur que reposera le diagnostic clinique du kyste hydatique. Le *frémissement* n'est pas rigoureusement caractéristique, car on l'a observé dans certains kystes de l'ovaire, dans quelques rares cas de kystes hématiques de la rate, dans des hydronéphroses et aussi dans certaines ascites. Cependant lorsqu'il est constaté au niveau du foie, ce signe possède une réelle *valeur pathognomonique*. Le signe du *flot trans-thoracique* de Chauffard semble avoir une égale valeur. L'*exploration radioscopique* ne devra jamais être négligée; elle donnera des renseignements très précieux, mais qui demanderont toujours une interprétation critique.

Une éruption d'*urticaire* survenue en dehors de toute intoxication alimentaire ou médicamenteuse constituera parfois un *signe révélateur* de la maladie. La provenance du malade (Algérie, Landes), une profession l'exposant au contact du chien d'abattoir, la donnée d'un kyste hydatique observé chez un membre de sa famille, à plus forte raison la connaissance d'une tumeur hydatique antérieurement ponctionnée ou opérée chez l'individu lui-même, constitueront autant d'*éléments de probabilité* qui viendront éclairer un diagnostic obscur. Le rejet à l'extérieur (vomique hydatique, hydatidémèse, hydatidentérie, hydatidurie) de vésicules flétries ou de débris membraneux, dans lesquels le microscope montrera la *stratification réfringente caractéristique*, apportera un *élément de certitude*. Il en serait de même d'une *ponction exploratrice* qui révélerait dans une tumeur la présence d'un liquide incolore ou suppuré renfermant des scolex entiers ou des crochets isolés. Mais, à propos de ce dernier mode d'exploration, nous ne saurions trop insister sur les multiples *dangers* auxquels il expose : blessures d'organes, hémorragies, infection de la poche, intoxication hydatique, sensibilisation anaphylactique, échinococcose secondaire. *On devra s'en abstenir toutes les fois qu'un kyste hydatique pourra être soupçonné.*

Les examens de laboratoire fourniront souvent un précieux appoint à la clinique. Nous faisons ici allusion moins à la constatation d'une éosinophilie sanguine, non pathognomonique et d'ailleurs inconstante, qu'à la recherche de la réaction spécifique de la *déviation du complément*. Celle-ci possède la

plus grande valeur. Toutefois, elle reste négative dans environ 10 pour 100 des cas (Weinberg).

Le diagnostic de « kyste hydatique » ne devra pas suffire au clinicien ni au chirurgien. Ils s'attacheront à reconnaître, avant l'intervention, si le kyste est unique ou multiple, s'il est aseptique ou suppuré, à contenu simple ou complexe, enfin s'il s'est ou non rompu antérieurement.

Pronostic. — Le pronostic de l'échinococcose dépend avant tout de la localisation de la maladie : les kystes externes ne donnent pour ainsi dire aucune mortalité, tandis que la mortalité des kystes du cerveau est de 100 pour 100. Cranwell et Vegas estiment à *13,6 pour 100 des personnes atteintes la mortalité globale de la maladie.* Tout en améliorant considérablement le pronostic général de l'échinococcose, la thérapeutique chirurgicale moderne est encore loin d'avoir supprimé la mortalité hydatique. Pour prendre l'exemple des kystes du foie, qui représentent la localisation la plus fréquente de la maladie (75 pour 100 des cas), la statistique de A. Becker (1907) montre que leur mortalité opératoire est encore de 26,9 pour 100.

Fig. 7. — Crochets hydatiques

Prophylaxie. — Si, en matière de prophylaxie anti-échinococcique, l'antique précepte « *Cave canem* » reste bon à conserver, ce n'est pas dans cette direction que réside la vraie solution du problème : elle consiste plutôt à *protéger le chien* en rendant son infestation impossible (Dévé). Parmi toutes les *mesures* préconisées, de longue date déjà, dans les pays plus particulièrement intéressés, deux sont à la fois essentielles et relativement aisées à mettre en pratique. Ce sont les suivantes : 1° saisie d'office, dans les abattoirs, et destruction effective de tout viscère envahi par les échinocoques; 2° interdiction absolue de l'entrée des chiens dans les abattoirs et les tueries.

Traitement. — Médecins et chirurgiens eurent longtemps pour objectif unique de provoquer la mort du parasite *in situ.* Ils utilisèrent successivement, dans ce but, les médications internes (iodure de potassium, calomel, kamala, etc.), l'acupuncture, l'électropuncture, puis la ponction évacuatrice simple, enfin les ponctions parasiticides. Quel que fût le procédé mis en œuvre, *le « cadavre parasitaire » était abandonné à l'intérieur des tissus.* — Dans une seconde étape, les chirurgiens ouvrirent largement le kyste, en deux temps, d'abord, puis en un temps, et ils en *évacuèrent les membranes parasitaires.* Quant au sac évacué, ils commencèrent par le marsupialiser timidement à la peau; ils le réduisirent ensuite sans drainage (Bond, Posadas, Pierre Delbet). — Une troisième étape date du jour où, ne se contentant plus d'extraire, sans autres précautions, le liquide hyda-

tique, la membrane-mère et ses vésicules-filles, les opérateurs se sont préoccupés d'*éviter la persistance dans la poche et la dissémination hors de la poche, de germes échinococciques capables de se greffer dans les tissus*, et où ils se sont attachés à mettre leurs opérés à l'abri de la récidive hydatique post-opératoire, grâce à une *injection parasiticide préalable*[1].

Récemment enfin, nous avons appelé leur attention sur l'intérêt qu'il y aurait à protéger, en outre, l'opéré contre l'éventualité d'accidents alarmants, parfois mortels, liés à la *toxicité du parasite échinococcique*.

La formule du traitement chirurgical rationnel de l'échinococcose paraît être, en définitive, la suivante : *évacuation intégrale des germes échinococciques préalablement stérilisés, combinée à la protection méthodique de l'opéré contre la toxicité hydatique*.

B. — ÉCHINOCOCCOSE HYDATIQUE SECONDAIRE

Chacun des éléments parasitaires contenus dans un kyste hydatique fertile est capable d'engendrer directement, chez le même individu, un nouveau kyste hydatique.

Cette notion pathogénique est d'acquisition toute moderne. Certes, les kystes multiples de l'abdomen, qui constituent l'exemple le plus remarquable et le plus fréquent du processus, étaient depuis longtemps connus des anatomo-pathologistes et des cliniciens. Mais leur mode de développement était interprété d'une façon erronée. On croyait que tous ces kystes étaient primitifs et qu'ils provenaient d'une *infestation de l'individu par de multiples embryons hexacanthes* ayant migré à travers les parois du tractus digestif jusque dans le tissu cellulaire sous-péritonéal. J. Hunter, le premier, dès 1793, avait émis l'idée que les kystes hydatiques du bassin procédaient d'une *implantation d'hydatides* projetées dans la cavité abdominale par la rupture d'un kyste viscéral. Abandonnée à la suite des critiques et des affirmations doctrinales de Charcot (1852) et de Davaine (1857), cette hypothèse devait renaître avec Bright. Bien avant Volkmann (1877), auquel les auteurs allemands ont indûment attribué la paternité de cette importante notion, R. Bright (1861) signalait explicitement le *danger de la dissémination hydatique au cours des opérations et des ponctions*. En France, Potain (1877) appelait l'attention des médecins sur la possibilité d'une greffe des hydatides dans l'abdomen après rupture d'un kyste du foie. Et à partir de l'année 1880, une série de faits cliniques furent publiés (Rendu, Féréol, Péan), qui venaient à l'appui de cette opinion.

Cependant, le doute persistait dans l'esprit d'un grand nombre de pathologistes. A la théorie de la greffe hydatique on faisait une série d'objections, d'ordres clinique, anatomo-pathologique et surtout zoologique. Notamment, la transformation kystique des scolex, décrite autrefois par Bremser (1819) et Naunyn (1862), était contestée par les helminthologistes les plus autorisés : on pouvait, encore en 1900, la qualifier d' « hérésie zoologique ». La méthode expérimentale devait avoir raison de ces résis-

1. Cf. G. Bézière. *Contribution à l'étude du formolage préalable des kystes hydatiques (Temps opératoire de F. Dévé)*. Thèse, Paris, 1914.

tances. Lebedeff et Andreef montrèrent, en 1889, que des *hydatides* déposées dans le péritoine du lapin s'y greffent et continuent d'évoluer. En 1898, Alexinsky établit que le *sable échinococcique* donne naissance à des kystes hydatiques vivaces. Nos recherches personnelles (1900-1901) confirmèrent et précisèrent les résultats précédents en démontrant l'*évolution vésiculaire des scolex*. Dans notre thèse inaugurale, nous donnions la première étude d'ensemble du processus que nous proposions de dénommer « l'échinococcose secondaire » et nous montrions la place importante, jusque-là insoupçonnée, qui lui revient en pathologie hydatique. Confirmées, depuis

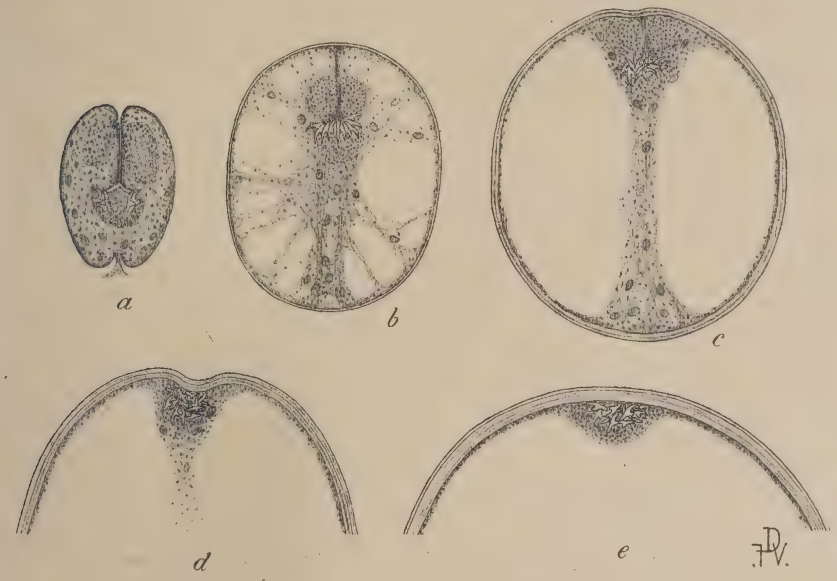


Fig. 8. — Évolution vésiculaire du scolex hydatique.

lors, par les recherches expérimentales de Tatiana Ponomaroff, de Lagos Garcia, de Hosemann, les données en question sont désormais classiques(1).

Pathogénie. — Qu'un élément aussi différencié que le scolex puisse se greffer dans les tissus et s'y métamorphoser directement en une hydatide, qu'une petite *tête de ténia*, avec son rostre, sa couronne de crochets, ses ventouses, soit capable de subir une semblable « transformation rétrograde », c'est ce qui paraissait « véritablement antiphysiologique » et « impossible ». *L'évolution vésiculaire des scolex est pourtant une réalité.* Des inoculations en série nous ont permis d'en suivre pas à pas les phases successives. Voici ce qu'on observe : le scolex augmente de volume et devient pour ainsi dire œdémateux, hydropique. Pendant que ses éléments musculaires (rostre, ventouses) entrent en régression, l'élaboration hydatique qui se produit dans son intimité distend et refoule excentriquement son réticulum protoplasmique fondamental; elle l'étale finalement en une

1. F. Dévé: *De l'échinococcose secondaire*. Thèse, Paris, 1901 et *The Lancet*, 8 nov. 1919.

F. Dévé.

mince couche plasmodiale (germinale), à la face interne de la cuticule périphérique. Celle-ci s'épaissit et présente bientôt une stratification caractéristique. Quant à la couronne de crochets, tombée en désordre, elle se retrouve dans l'épaisseur de la couche germinative, sous forme d'un amas de 32 à 36 crochets intriqués qui donne la *signature du scolex originel*. Désormais, on est en présence d'une vésicule échinococcique vivace, susceptible de devenir fertile. Ainsi se trouve fermé un *petit cycle échinococcique, collatéral*, allant directement du scolex à l'hydatide, sans passer par aucun hôte intermédiaire.

Ce processus de la transformation vésiculaire des scolex joue, dans la pathogénie de l'échinococcose secondaire, un rôle beaucoup plus important et général que celui de la greffe des hydatides proprement dites. En effet, les kystes qu'on opère ou qui se rompent spontanément sont loin de tous renfermer des vésicules-filles; par contre, ils contiennent constamment du sable échinococcique. Cette poussière spécifique impalpable confère au liquide hydatique une véritable infectiosité. Entraînée par lui, elle se dépose au loin dans les moindres recoins, à la façon du limon après une inondation. Dans les faits d'échinococcose secondaire consécutifs aux ponctions, le sable hydatique est seul en cause; seul, en effet, il peut filtrer par l'orifice punctiforme laissé par l'aiguille. Élément pratiquement invisible au cours des interventions sanglantes, c'est encore lui qui est à incriminer dans la plupart des récidives post-opératoires. La poussière des scolex est enfin le seul élément qui intervienne en matière d'échinococcose métastatique.

Modalités pathogéniques. — La greffe échinococcique peut se produire *in situ*, dans la poche même d'un kyste évacué ou dans la cicatrice opératoire (échinococcose secondaire *circonscrite* ou *locale*). Elle peut se faire dans les mailles du tissu conjonctif distendues par une inondation hydatique (échinococcose secondaire *diffuse* ou *interstitielle*). Elle peut, et c'est sa forme la plus fréquente, se développer sur toute la surface d'une séreuse (échinococcose secondaire *des séreuses*). Elle emprunte parfois, pour reproduire à distance ses lésions spécifiques, la voie circulatoire (échinococcose secondaire *embolique* ou *métastatique*) — que ce soit la petite circulation (kystes secondaires du poumon) ou la grande circulation (kystes secondaires du cerveau, du rein, de la rate, des os). Enfin, très exceptionnellement, elle peut se réaliser dans une canalisation muqueuse : bronchique, biliaire, pyélique, salpingienne (échinococcose secondaire *des muqueuses*).

Notons enfin que les éléments échinococciques disséminés dans les tissus par la rupture d'un kyste fertile se trouvent assez souvent arrêtés dans leur développement. On observe, alors, un semis de granulations miliaires, d'aspect tuberculeux : c'est la *pseudo-tuberculose hydatique* (1).

Prophylaxie. — La prophylaxie de l'échinococcose secondaire tient dans les trois propositions suivantes : 1° En matière de kyste hydatique, toute ponction, exploratrice ou thérapeutique, doit être rejetée. 2° Tout

1. F. Dévé. *Archives de Médecine expérimentale*, juin 1907.

kyste diagnostiqué sera opéré sans retard. 3° Le premier temps opératoire, une fois le kyste mis à nu, devra consister dans une *injection paraticide préalable*, destinée à tuer les germes échinococciques dans la poche avant son ouverture large.

C. — ÉCHINOCOCCOSE PRIMITIVE HÉTÉROTOPIQUE

Nous serons très bref au sujet de cette modalité exceptionnelle, dont le mécanisme pathogénique est le suivant : à la suite de la rupture de la paroi adventice d'un kyste primitif développé dans un viscère sous-séreux, la vésicule hydatique-mère, énucléée de sa poche, tombe intacte dans la séreuse; elle y est enkystée secondairement et poursuit son évolution dans ce nouveau siège. Des faits d'ordre expérimental nous ont permis de donner la démonstration de ce processus, applicable à certains kystes de la plèvre, du mésentère, du bassin[1].

II

ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE

Depuis le jour où Virchow (1855) décrivit la « tumeur à échinocoques multiloculaire ulcéreuse du foie », cette curieuse affection n'a cessé d'exercer la sagacité des cliniciens, des anatomo-pathologistes et des parasitologues. Sa nature a été très discutée et, encore à l'heure actuelle, le problème qu'elle soulève n'est pas définitivement élucidé. Deux opinions ont été émises à son sujet : pour les *dualistes*, on a affaire à un parasite spécial, différent de celui qui cause le kyste hydatique commun; pour les *unicistes*, au contraire, il s'agit d'une simple modalité évolutive de l'échinococcose commune, liée à une prolifération particulière du parasite. Nous nous sommes efforcé, récemment, de mettre au point cette question controversée[2].

Caractères anatomo-pathologiques et évolutifs de l'échinococcose alvéolaire humaine. — A) L'échinococcose alvéolaire se présente comme une *tumeur solide*, formée d'un stroma dur creusé d'innombrables petites cavités irrégulières. Celles-ci renferment une substance gélatiniforme constituée par de petites membranes échinococciques. A la section, la tumeur offre un *aspect poreux* qui l'a fait comparer à une tranche de pain bis. Les plus grosses cavités vésiculaires ne dépassent guère les dimensions d'un pois. De là résulte que la lésion ne renferme pour ainsi dire *pas de liquide hydatique*. On n'y observe *jamais d'hydatides libres*.

B) La néoplasie parasitaire ne présente *aucun enkystement périphérique*.

1. F. Dévé. *Archives de Parasitologie*, t. XV, 1912.
2. F. Dévé. Échinococcose alvéolaire et échinococcose hydatique. *Rapport au 1er Congrès international de Pathologie comparée*. Paris, octobre 1912.

F. Dévé.

Ses limites sont diffuses et incertaines comme celles d'une tumeur cancéreuse.

C) *Histologiquement*, elle se montre formée : 1° d'un stroma fibroïde, plus ou moins nécrosé et amorphe, souvent infiltré de sels calcaires, qui renferme habituellement de nombreuses cellules géantes au voisinage des formations parasitaires; 2° de vésicules échinococciques minuscules et capricieuses, reconnaissables à leur cuticule réfringente, stratifiée, doublée intérieurement d'une mince couche germinative glycogénée. La plupart des vésicules sont stériles. Cependant certaines d'entre elles renferment, appendues à leur germinale, des capsules proligères génératrices de scolex.

D) L'*évolution de la lésion* est caractérisée par un double processus : infiltration périphérique des formations parasitaires; nécrose centrale et excavation progressive de la masse parasitée. — La diffusion des lésions dans les tissus ambiants se fait soit de proche en proche, soit par traînées rameuses suivant les espaces conjonctivo-vasculaires. Par son *caractère infiltrant*, l'échinococcose alvéolaire se comporte comme une néoplasie maligne. Elle envahit les lymphatiques et donne lieu à des adénopathies spécifiques satellites. Elle envahit de même les vaisseaux sanguins, surtout les veines, et les petites embolies spécifiques qui en résultent deviennent l'origine de noyaux métastatiques multiples (poumon, cerveau). — Pendant ce temps, le bloc infiltré, privé de vaisseaux et nécrosé par les toxines parisitaires, s'effondre et se creuse d'une *caverne centrale*, anfractueuse, capable d'atteindre une capacité de plusieurs litres. Cette cavité aux parois déchiquetées est remplie d'une sérosité trouble, souvent bilieuse, parfois franchement suppurée, avec exhalation éventuelle de gaz de putréfaction.

E) Les lésions de l'échinococcose alvéolaire offrent une *fixité de caractères* remarquable. Quel que soit l'organe primitivement atteint (foie, poumon, cerveau, rate, os), quelles que soient la structure et la consistance des tissus secondairement envahis de proche en proche (capsule surrénale, muscle, tissu cellulaire, vertèbre), partout et toujours elle conserve la *même structure élémentaire* et la *même évolution*. *Les noyaux métastatiques reproduisent, à distance, quel que soit le tissu* (ganglion, poumon, cerveau, rein), *les caractères spécifiques de la tumeur primitive*. Jamais on n'observe, chez l'homme, de transformation de l'échinococcose alvéolaire en échinococcose hydatique.

F) Les formations vésiculaires de l'échinococcose alvéolaire offrent *la même structure élémentaire* que celles de l'échinococcose hydatique. Toutefois, une particularité, d'ordre biologique, distingue la première de la seconde : c'est la propriété que possède son plasmodium germinatif de pousser au loin des *prolongements nus*, pénétrants et déliés, qui se cuticularisent secondairement (Dévé).

Distribution géographique. — L'échinococcose alvéolaire a été observée tout d'abord, et pendant longtemps de façon à peu près exclusive, dans l'*Allemagne du Sud*, la *Suisse septentrionale* et le *Tyrol*. Nous savons, depuis peu, que la répartition géographique de la maladie est moins rigoureusement circonscrite qu'il avait d'abord paru. Les recherches de Roma-

noff, Sabolotnoff et surtout de Melnikoff-Rasvedenkoff et de ses élèves ont montré qu'il existe un important *foyer russe et sibérien*. Dans ces dernières années, des *cas isolés* d'échinococcose alvéolaire authentique ont été signalés dans l'Allemagne du Nord (5 cas : Benda, Becker, Jenckel); en Italie (1 cas : Nazari), en France même (2 cas : L. Marchand et Adam. Mollard et Favre) enfin en Argentine (2 cas : Viñas). Par contre, la maladie paraît toujours inconnue en Islande (Magnusson), en Australie (Watson), en Dalmatie (Colombani), en Algérie et dans les Landes.

Nature de l'affection. — Il est difficile, en l'état actuel de nos connaissances, d'opter sans réserves en faveur de l'une ou l'autre des deux doctrines en présence. On pourrait peut-être les concilier en admettant qu'il s'agit de « deux *variétés secondairement différenciées* d'un *même parasite-souche* ». Telle est, du moins, la conclusion provisoire à laquelle nous sommes personnellement arrivé. L'expérimentation apportera sans doute, quelque jour, la solution du problème.

CYSTICERCOSE

Par F. DÉVÉ

Professeur à l'École de médecine de Rouen.

La cysticercose ou ladrerie, maladie commune à l'homme et aux animaux, est due à la présence, au milieu des tissus, du *Cysticercus cellulosæ*, larve vésiculeuse du *Tænia solium* ou « ténia armé », parasite de l'intestin humain (1).

Connue chez le porc depuis la plus haute antiquité — on la trouve explicitement décrite dans Aristophane et Aristote, — la ladrerie n'a été découverte chez l'homme qu'au XVI^e^ siècle, par Rumler (1558), chez un épileptique. A la fin du XVII^e^ siècle, Hartmann, Redi, Tyson, Malpighi reconnaissent la nature parasitaire du cysticerque. Pallas (1760) y voit la larve cystique d'un ver rubanaire pour lequel il propose le nom de *Tænia hydatigena*. La dénomination de *Cysticercus cellulosæ* lui a été donnée par Rudolphi (1809). Quarante ans plus tard, van Beneden énonçait sa loi de la transmigration des vers cestoïdes et bientôt les expériences de Küchenmeister, de Siebold, Haubner et Leuckart établissaient définitivement le cycle évolutif du cysticerque ladrique.

D'autre part, Laënnec, Louis, Andral avaient signalé, au niveau du cerveau, une forme particulière de cysticerque (*Cysticercus dicystus*), dont Virchow devait faire plus tard l'étude (Traubenhydatide). Küchenmeister donna à cette variété le nom de *Cysticercus multilocularis* et Zenker celui, désormais classique, de *Cysticercus racemosus*. Ce dernier auteur montra qu'il s'agissait d'une forme anormale du *C. cellulosæ*, paraissant conditionnée par le milieu.

Histoire naturelle. — Le cysticerque enkysté dans les tissus n'est autre chose qu'un *ténia vésiculeux* dont la tête, le cou et le corps sont invaginés à l'intérieur d'une vésicule caudale. La tête, portant une couronne de 24 à 32 crochets et 4 ventouses, est logée au fond d'un infundibulum d'invagination (*receptaculum capitis*) dont les parois frangées, plissées en accordéon, représentent le corps du ténia, retourné en doigt de gant à l'intérieur de la vésicule. Il suffit de presser le cysticerque, mis à nu, pour faire saillir corps et tête hors du *hile*. La vésicule est remplie d'un liquide limpide dont la toxicité a été établie par Mourson et Schlagdenhaufen et dont les propriétés anaphylactisantes ont été mises en évidence par A. Robin et N. Fiessinger.

1. Cf. Elise Volovatz. *Ladrerie ou cysticercose chez l'homme.* Thèse, Paris, 1902. — Y. Vosgien. *Le Cysticercus cellulosæ chez l'homme et les animaux.* Thèse, Paris, 1911.

Le cycle évolutif du parasite est des plus simples. Ingéré par l'homme, avec la viande de porc dans laquelle il est enkysté, le cysticerque, arrivé dans l'intestin, s'évagine, fixe sa tête armée de crochets entre les villosités de la muqueuse et devient *Tænia solium* (expériences de Humbert, Küchenmeister, Redon). Les œufs de ce ténia, disséminés sur le sol avec les matières fécales humaines, se trouvent absorbés par le porc ou par l'homme et leur embryon hexacanthe, libéré par le suc gastrique, pénètre dans la muqueuse intestinale, à l'aide de ses spicules. Entraîné bientôt par le courant sanguin, il est amené dans le tissu conjonctif, les muscles, le cerveau, l'œil, et là, subit l'évolution vésiculaire qui en fera un cysticerque. Le développement de celui-ci sera achevé en 2 mois. Le parasite pourra continuer de vivre, enkysté dans les tissus, pendant plusieurs années.

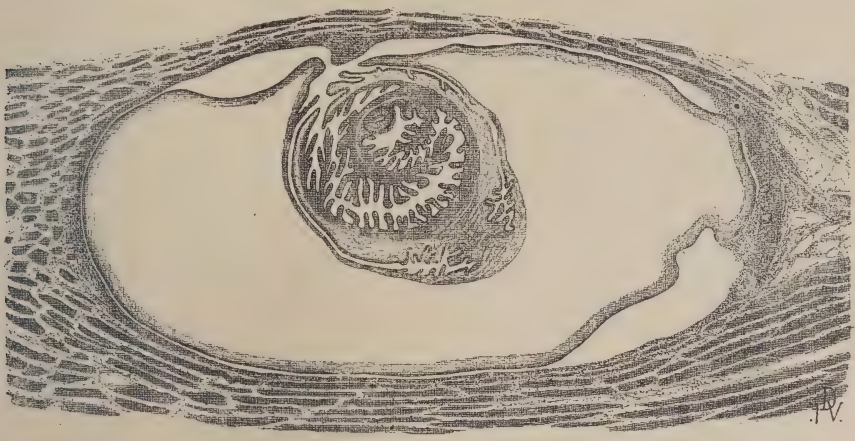


Fig. 1. — Cysticerque musculaire du porc (coupe longitudinale).

Anatomie pathologique. — Le *parasite* se présente, sur une coupe longitudinale (fig. 1), comme une vésicule régulière, ovale, longue de 8 à 10 millimètres et large de 5 à 6 millimètres, en moyenne, qui porte en son milieu un gros bourgeon intérieur constitué par la tête invaginée. La paroi de la vésicule parasitaire offre une constitution analogue à celle d'un anneau de ténia. On lui distingue trois couches : une interne, réticulée, formée de tissu conjonctif fibrillaire; une moyenne, riche en cellules et en fibres musculaires; une externe, enfin, dense, amorphe, unistratifiée : la *cuticule*. Celle-ci est hérissée de nombreuses petites saillies arrondies (*papilles*) qui donnent à la surface du manteau un *aspect mamelonné* caractéristique (fig. 2).

Quant au *kyste* qui encapsule le cysticerque, il dépend des tissus ambiants (conjonctif et musculaire) avec lesquels il se continue progressivement. Essentiellement fibroïde, il présente fréquemment, au contact du parasite, une nappe de tissu de bourgeon charnu dans lequel se rencontrent, outre des néo-capillaires, de nombreuses cellules géantes et des éosinophiles.

Ces lésions réactionnelles locales répondent à une action toxi-parasitaire. La toxicité du cysticerque fait d'ailleurs sentir ses effets sur l'organisme

tout entier, comme en témoignent l'éosinophilie sanguine et l'élaboration d'anti-corps spécifiques (Vosgien).

Le *nombre* des cysticerques disséminés dans l'organisme va de quelques unités à plusieurs centaines, parfois même plusieurs milliers. Leur *taille*, qui est en moyenne celle d'un pois, peut atteindre celle d'une noisette, exceptionnellement celle d'une cerise.

La *répartition* des lésions parasitaires est extrêmement variable. Tantôt la cysticercose est disséminée dans tous les tissus, tantôt elle paraît circonscrite à un viscère. Les *muscles* et le *tissu cellulaire sous-cutané* représentent les localisations de beaucoup les plus habituelles du cysticerque; viennent ensuite l'*œil* et ses annexes et le *système nerveux central*. Les muscles particulièrement intéressés sont les pectoraux, le deltoïde, les fessiers et le psoas. La localisation à la langue, quasi constante chez le porc, est exceptionnelle chez l'homme; de même la localisation cardiaque.

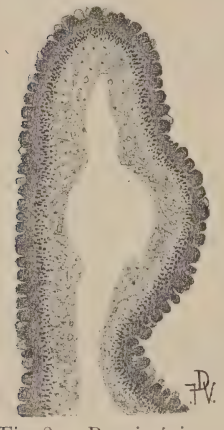


Fig. 2. — Paroi vésiculaire du cysticerque.

Relativement rare dans l'orbite, assez fréquent sous la conjonctive, le parasite siège plus communément dans l'œil lui-même. La région rétro-rétinienne et le corps vitré représentent ses sièges les plus habituels. Libre dans les milieux intérieurs de l'œil, il peut se déplacer et changer de forme. Ses mouvements d'évagination et d'invagination ont été observés à l'ophtalmoscope.

Au niveau de l'encéphale, il est généralement enkysté dans la pie-mère ou l'écorce cérébrale, de préférence dans la région sylvienne. Parfois on le rencontre flottant librement dans les ventricules, en particulier dans le quatrième ventricule. Suivant son siège, la présence du parasite provoque des lésions de méningite chronique ou une épendymite granuleuse particulière.

C'est presque exclusivement dans la localisation cérébrale qu'on observe la curieuse modalité connue sous le nom de *Cysticercus racemosus* ou *multilocularis*. Dans son travail classique, Zenker en a décrit trois variétés morphologiques principales : une forme bosselée, une forme multivésiculaire et une forme pédiculée, en grappe de raisin. Sous cet aspect, le parasite peut acquérir de grandes dimensions. Il mesure parfois plus de 15 centimètres.

Le cysticerque rameux siège presque toujours à la base du cerveau : au niveau du chiasma, dans la région interpédonculaire ou à l'origine de la scissure de Sylvius. D'une façon très exceptionnelle, on l'a rencontré dans les muscles : dans le cœur (cas de Firket), dans les muscles du mollet (cas de Alglave).

Le *C. racemosus* n'est généralement pas encapsulé; il est libre dans les espaces sous-arachnoïdiens. On a précisément attribué à la liberté du parasite et à sa malléabilité la forme capricieuse qu'il présente. Mais cette condition n'est pas constante. Dans le cas de Alglave, les formations parasitaires étaient étroitement enkystées; elles n'en présentaient pas moins une

disposition « multiloculaire » très remarquable. Zenker et Marchand ont admis que l'involution de la tête du cysticerque exerçait une influence sur le développement atypique du corps vésiculaire. A la vérité, il reste encore des inconnues dans le déterminisme de cette modalité de la cysticercose.

Pathogénie. — Les œufs du ténia armé sont doués d'une grande vitalité; ils sont capables de résister plusieurs semaines à l'action des agents atmosphériques. Leur pénétration dans l'organisme humain doit être envisagée dans deux cas : chez l'individu sain et chez celui qui héberge dans son intestin un ver solitaire. L'infestation de l'homme sain est réalisée par l'ingestion d'une eau, de légumes, de fruits, contaminés par les matières fécales d'un porteur de *T. solium*. Mais l'individu atteint de téniasis n'est pas seulement dangereux pour son entourage; il l'est pour lui-même. Il peut, en effet, devenir ladre par *auto-infestation*. En pareille circonstance, c'est d'une auto-infestation *externe* (par l'intermédiaire des doigts souillés) qu'il s'agit le plus souvent. Cependant on admet que, par suite de mouvements intestinaux antipéristaltiques ayant fait refluer des anneaux de ténia jusque dans l'estomac, les conditions d'une auto-infestation *interne*, directe, pourraient se trouver parfois réalisées.

Étiologie. — Comme celle du porc, la ladrerie de l'homme est *en rapport avec la fréquence du ténia armé chez les habitants de la région.* C'est dire qu'elle s'observera dans les pays où l'on consomme beaucoup de viande de porc et où on la consomme crue ou peu cuite.

Ainsi s'explique la fréquence de la cysticercose en Allemagne et dans l'Amérique du Nord, et au contraire sa rareté chez les Juifs et les Musulmans. En France, les régions où on la rencontre surtout sont, d'après Brumpt, l'Auvergne, le Limousin, le Périgord et la Bretagne.

Maladie de l'âge adulte, la ladrerie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (2 contre 1). Certaines professions (charcutiers, cordonniers, chiffonniers) y exposent plus particulièrement. Enfin on a voulu faire jouer au traumatisme un rôle dans la localisation des cysticerques. Cette action pathogénique est aussi douteuse ici qu'en matière d'échinococcose.

Évolution. — On peut, avec Vosgien, diviser l'évolution de la maladie en quatre périodes : 1° une phase d'invasion, qui passe inaperçue chez l'homme, mais peut être mise en évidence par l'expérimentation chez le porc (vomissements, diarrhée, fièvre, accidents rhumatismaux) ; 2° une phase de développement, silencieuse, qui dure de deux à trois mois; 3° une phase d'état ou phase clinique, dont la symptomatologie diffère suivant les localisations et dont la durée peut s'étendre à 7, 8, 10 ans et plus; 4° une phase de déclin correspondant à l'involution et à la mort du cysticerque. La dégénérescence caséeuse, qui s'observe alors, ne tarde pas à aboutir à la calcification des lésions (ladrerie sèche).

La gravité du *pronostic* dépend, naturellement, du siège des cysticerques. Bénin dans leur localisation sous-cutanée et musculaire, il devient très

F. Dévé.

grave dans leur localisation cérébrale. En pareille circonstance, il n'est pas rare d'observer la mort subite, surtout en cas de cysticercose du 4e ventricule.

Diagnostic. — Les *nodosités* qu'on observe chez les individus ladres se caractérisent par leur volume (pois), leur fermeté, leur mobilité sous la peau, leur indolence et leur multiplicité habituelle. La découverte de petites tumeurs sous-cutanées offrant ces caractères viendra parfois éclairer l'interprétation de symptômes cérébraux de nature obscure (vertiges, troubles intellectuels, crises épileptiques). Une petite ponction exploratrice ou mieux une *biopsie* confirmeront le diagnostic. En cas de *ladrerie calcifiée*, la *radiographie* a parfois montré, dans les masses musculaires, des taches caractéristiques.

Aux signes cliniques pourront s'ajouter certaines données fournies par les examens de laboratoire. *L'éosinophilie sanguine* est fréquente. Une *éosinophilie méningée* a parfois été découverte dans la cysticercose cérébrale.

D'autre part, Vosgien a récemment démontré la valeur de la réaction spécifique de la *déviation du complément* : une réaction positive confirmera le diagnostic, sans qu'un résultat négatif autorise à l'infirmer.

Traitement et prophylaxie. — Escomptant la guérison spontanée, par calcification et résorption des lésions parasitaires, la plupart des cliniciens conseillent l'*expectation* simple. Dans le cas de ladrerie sous-cutanée, on a quelquefois pratiqué la *ponction* des cysticerques, suivie de l'injection de quelques gouttes de substances parasiticides (sublimé, extrait de fougère mâle). On a également eu recours à l'*extirpation* franche. Le traitement chirurgical s'impose dans les localisations oculaires (Graefe). Il a été mis en œuvre dans quelques cas de cysticercose cérébrale, deux fois avec succès (Maydl, Waquet).

Divers auteurs avaient autrefois tenté, d'ailleurs sans résultat, le *traitement général* de la ladrerie par les anthelmintiques (calomel, santonine, etc.). Dans ces dernières années, de Renzi, reprenant une idée de Feletti, a vanté, dans le même but, l'usage interne de l'extrait de fougère mâle. Danioux en aurait obtenu un succès rapide dans un cas de cysticercose oculaire. Par contre, Moussu a eu un insuccès complet chez un porc atteint de ladrerie musculaire et conjonctivale.

La *prophylaxie* de la cysticercose tient dans la *lutte contre le T. solium*, propagateur de la maladie. Elle a pour corollaire nécessaire la *destruction de la ladrerie du porc* (1). Poursuivie avec vigueur et méthode, grâce à une puissante organisation sanitaire, cette campagne a donné, en Allemagne, des résultats remarquables.

1. Cf. Ch. Morot. Rapport au 1er Congrès International de Pathologie comparée. Paris, 1912, Tome I, p. 426.

LES TRYPANOSOMOSES HUMAINES

Par E. BRUMPT

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Les trypanosomoses sont des infections chroniques déterminées par le développement dans l'organisme de plusieurs espèces de protozoaires flagellés nommées trypanosomes.

Il existe deux catégories de trypanosomoses, tant au point de vue de leur symptomatologie que de leur distribution géographique :

1° *Les maladies du sommeil* ou *trypanosomoses africaines*, dues aux *Trypanosoma gambiense* et *T. rhodesiense*, transmis par des Glossines ou tsé-sés.

2° *La trypanosomose américaine* ou *maladie de C. Chagas*, provoquée par le *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *Cruzi*, transmis par des hémiptères de la famille des Réduvidés.

Ces maladies sont localisées aux contrées où se trouvent leurs hôtes vecteurs et où le climat est assez chaud pour permettre l'évolution des trypanosomes chez les invertébrés. Elles ont peu de chances de pouvoir s'acclimater en France. Mais cette opinion optimiste ne doit pas empêcher les médecins français de s'y intéresser. Dans notre domaine colonial, de terribles épidémies de maladie du sommeil déciment les indigènes et compromettent l'avenir de diverses régions, aussi faut-il que les médecins qui iront exercer dans nos possessions d'outre-mer soient suffisamment au courant de la pathologie exotique. D'autre part, des européens reviennent dans leurs pays d'origine atteints de trypanosomose et il faut que les médecins métropolitains puissent diagnostiquer la maladie et la guérir.

C'est la raison pour laquelle nous avons cru devoir étudier aussi complètement que possible ces redoutables affections parasitaires.

I. — MALADIE DU SOMMEIL

La maladie du sommeil est une affection chronique, caractérisée par une période fébrile, d'une durée variable, suivie de troubles nerveux divers dus à des lésions de méningo-encéphalite. La mort, dans les cas non traités, est la terminaison habituelle.

Historique. — C'est à Castellani que revient le mérite d'avoir démontré, en juin 1903, l'existence d'un trypanosome pathogène dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang de nègres de l'Ouganda atteints de maladie du

sommeil. Mais c'est à Fordes et à Dutton que l'on doit la découverte du premier trypanosome pathogène humain. Ces auteurs trouvèrent ce flagellé, en 1902, chez un Européen ayant séjourné six ans en Gambie et atteint de fièvres irrégulières, prises pour du paludisme; Dutton lui donna le nom de *Trypanosoma gambiense*. Ce parasite fut retrouvé quelques mois plus tard par P. Manson et par E. Brumpt chez des Européens ayant vécu au Congo.

Le trypanosome découvert par Castellani et décrit pas lui en 1903 sous le nom de *T. ugandense*, fut retrouvé la même année dans le liquide céphalo-rachidien de malades par E. Brumpt au Congo français, par Bruce et Nabarro dans l'Ouganda et par Bettencourt et ses collaborateurs dans l'Angola.

Les recherches morphologiques et biologiques de Nabarro ont montré que le *T. gambiense* est identique au *T. ugandense* et que la maladie du sommeil n'est que la phase ultime de la maladie fébrile, découverte par Fordes et Dutton, à laquelle nous avions donné le nom de *trypanosomose fébrile*. Par application de la loi de priorité le nom de *T. gambiense* créé dès 1902 par Dutton, doit seul être conservé. Jusqu'en 1910, tous les trypanosomes isolés de malades de divers points d'Afrique furent rapportés à cette espèce.

En 1910, un foyer de maladie du sommeil à été signalé au Nord-Est de la Rhodésie et à l'extrémité sud du lac Nyassa, dans une région ou la *Glossina palpalis* est inconnue et où abonde la *Glossina morsitans*. Sanderson et Stannus ont émis l'hypothèse qu'il ne s'agissait pas de *T. gambiense* et Stephens et Fantham ont isolé, du sang d'un Européeu contaminé en Rhodésie, un trypanosome qu'ils ont décrit sous le nom de *T. rhodesiense*. Les travaux de Yorke et les expériences d'immunité active croisée ont démontré que ce nouveau germe est différent du *T. gambiense* et du *T. Pecaudi* (Mesnil, Laveran, Mesnil et Léger), mais qu'il est peut-être identique au *T. Brucei* (Bruce, etc.).

En plus de ces deux parasites humains, on a signalé chez l'homme deux trypanosomes, l'un observé au cours d'une infection de laboratoire (Pr. Lanfranchi), l'autre chez un indigène de la côte de l'Or.

Le cas du professeur Lanfranchi est très curieux. Infecté vers 1910 par un des trypanosomes qu'il conservait dans son laboratoire, il eut, pendant plus de sept ans, une maladie provoquée par un germe monomorphe, voisin par sa morphologie d'une race monomorphe de *T. Brucei* ou du *T. Evansi* et qui, par ses réactions biologiques, put être identifié au *T. gambiense* (F. Mesnil et M. Blanchard). C'est ce trypanosome (fig. 1) que l'on trouve décrit, à tort, comme une espèce particulière sous le nom de *T. Lanfranchi*, ce nom n'ayant été donné que provisoirement par F. Mesnil en attendant que l'identification définitive puisse être faite.

Ce qui permet de croire qu'il s'agit bien d'une race de *T. gambiense*, peut-être modifiée morphologiquement et biologiquement par un long séjour dans les laboratoires, et non pas du *T. Evansi* du Surra, du Debab et de l'Aïno ou du *T. Brucei* du Nagana, c'est d'abord ce fait expérimental que ces derniers trypanosomes ne sont pas inoculables à l'homme (Brumpt 1902, Taute, 1913 et 1919). Ces expériences sont d'ailleurs singulièrement ren-

forcées par les données épidémiologiques qui nous permettent d'affirmer que si le *T. Evansi* était pathogène pour l'homme et provoquait des symptômes comme ceux montrés par le professeur Lanfranchi, il y a longtemps que sa présence aurait été signalée chez l'homme aux Indes, en Indo-Chine, en Afrique mineure, dans le pays Somali et dans tous les pays où ce trypanosome décime les bœufs, les chevaux et les dromadaires.

Le trypanosome observé en 1914 par Macfie, chez un indigène de la Côte de l'Or, a été rapporté par cet auteur au *Trypanosoma vivax* (= *T. Cazalboui*) observé chez 76 pour 100 des bovidés de la même région.

L'identification de Macfie, basée sur l'examen de 200 trypanosomes monomorphes de 18 à 24 μ de long, à bléphasophaste postérieur, est uniquement morphologique et, comme aucune des expériences nécessaires à

Fig. 1. — Trypanosome monomorphe isolé du sang du Professeur Lanfranchi par le Professeur F. Mesnil. — Sang de souris; 3 et 4 formes en voie de division; 11 et 13, trypanosomes déformés pendant la confection du frottis; toutes les autres formes sont normales. *Original.*

la détermination précise n'a été faite, nous ne signalerons cette espèce que pour mémoire, convaincu de son identité avec le *T. gambiense.*

Enfin, en 1915, Sartory, Lasseur et H. Brissaud ont publié un cas de trypanosomose chez un homme ayant habité quelques années l'Algérie et séjournant en France depuis huit ans. Les auteurs auraient vu un protozoaire qu'ils identifient au *T. gambiense.* Cette découverte ne paraît pas avoir été contrôlée par aucune personne spécialisée, et, bien que le malade ait été gardé assez longtemps en observation, il ne semble pas que des inoculations aux animaux aient été faites ou tout au moins aient donné des résultats positifs. Nous considérons cette observation comme tout à fait douteuse, en tant que trypanosomose.

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

Les symptômes cliniques, tels que les adénites cervicales du début de l'infection et la somnolence de la période terminale, permettent de se faire une idée précise de la distribution géographique et de la fréquence de la maladie du sommeil.

La répartition de la maladie (fig. 2) causée par le *Trypanosoma gambiense*, inoculé par la *Glossina palpalis*, coïncide exactement avec la répartition et l'abondance de cette mouche et ses rapports plus ou moins étroits

avec l'homme. Les facteurs climatériques jouent aussi un certain rôle.

Une autre cause, qui agit probablement sur la plus ou moins grande fréquence de la maladie, serait fonction de la sélection et d'une immunité relative, acquise au cours des siècles dans les foyers endémiques anciennement connus où la maladie fait relativement peu de victimes. Dans ces foyers, on observe une morbidité de 1 à 5 pour 1000, alors qu'au cours d'épidémies meurtrières, au Congo belge et dans l'Ouganda, dans des régions récemment envahies, la morbidité a pu atteindre de 250 à 800 pour 1000. La maladie du sommeil due au *T. Rhodesiense*, inoculé par la *Glossina morsitans*, s'observe sporadiquement en Rhodésie, au Nyassaland, en Afrique orientale portugaise et dans l'ancienne Afrique orientale allemande. La morbidité est faible.

Les conditions complexes qui déterminent l'endémicité et l'épidémicité ne

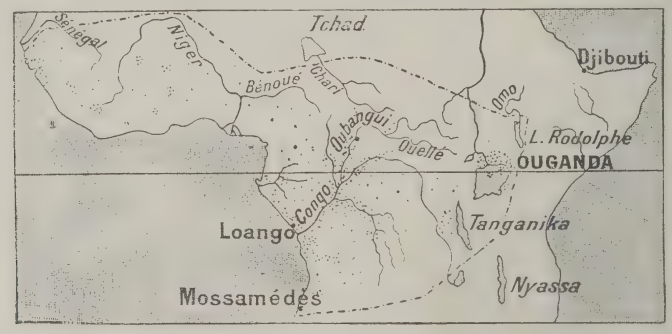


Fig. 2. — Distribution géographique de la **maladie du sommeil** à *T. gambiense*. Les *Glossina palpalis* se rencontrent à gauche de la ligne ·····; ⋮⋮⋮ Foyers de maladie du sommeil. *Original.*

sont pas encore bien connues; elles peuvent être dues en partie à la virulence plus ou moins modifiée de races de trypanosomes, à l'aptitude plus ou moins grande des glossines à transmettre la maladie, ainsi qu'aux facteurs physico-chimiques dont l'ensemble constitue le climat. On a voulu expliquer l'*exaltation* de la virulence des trypanosomes par leur transmission mécanique par les glossines. On a pensé que l'abondance des tsé-tsés dans l'Ouganda, par exemple, pouvait favoriser ce mode de transmission. Cette hypothèse séduisante ne semble pas confirmée par des faits précis.

En dehors de ces conditions étiologiques fondamentales, les conditions individuelles qui favorisent la maladie ne tiennent ni à *l'âge*, ni au *sexe*, ni à la *race*, mais exclusivement aux rapports de l'homme avec les glossines infectieuses. C'est ce qui nous explique l'influence des *professions*. Les gens qui vivent au bord des fleuves, ceux qui vont récolter le caoutchouc dans les galeries forestières des rivières, sont beaucoup plus souvent atteints que ceux qui, par leur situation sociale ou leur profession, se tiennent à l'abri des tsé-tsés.

Toutes les autres influences invoquées par les anciens auteurs : mauvaise nourriture, famine, etc., jouent un rôle indirect, en aggravant la maladie chez des porteurs de germes sans symptômes cliniques, ou parce que la

famine oblige les gens à émigrer dans les zones à glossines, pour pêcher par exemple, afin de compléter leur ration alimentaire.

Dans les foyers endémiques anciens, la maladie étant beaucoup plus fréquente chez les enfants que chez les adultes et les vieillards autochtones, on doit admettre la guérison spontanée d'un certain nombre de cas ou l'existence d'un état d'immunité naturelle chez certains individus.

ÉTIOLOGIE

La maladie du sommeil est inoculée à l'homme par la piqûre des glossines (fig. 3 et 4) ou tsé-tsés, dont les glandes salivaires renferment les formes

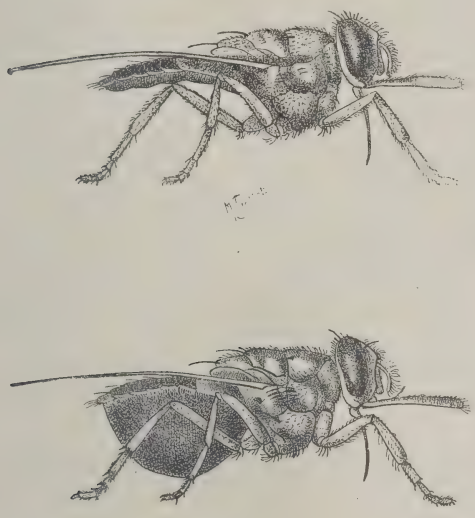


Fig. 3.
Glossina palpalis à jeun et après succion.
Original.

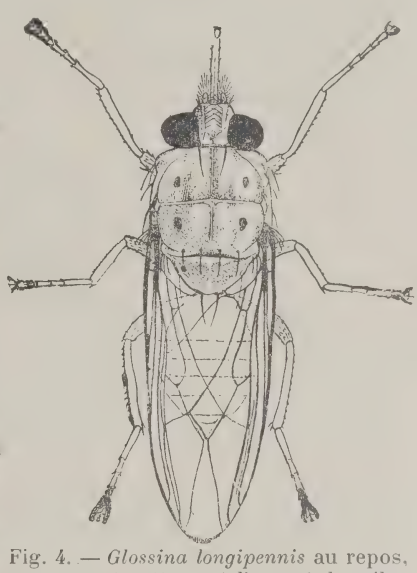


Fig. 4. — *Glossina longipennis* au repos, montrant nettement l'aspect des ailes croisées comme les lames d'une paire de ciseaux. Grossie 3 fois 1/2. D'après E. Austen.

métacycliques infectieuses soit du *Trypanosoma gambiense*, soit du *T. rhodesiense*.

L'infection n'est jamais congénitale chez l'homme. Les fœtus de rates infestées peuvent être parasités parfois par le *T. rhodesiense* (Basset-Smith, 1919).

Agents pathogènes. — Nous allons étudier successivement les deux trypanosomes africains : *T. gambiense* et *T. rhodesiense*.

1° ***Trypanosoma gambiense*** [1].

Ce trypanosome (fig. 5) est monomorphe chez l'homme et polymorphe chez les animaux de laboratoire, tout au moins au cours des premiers passages. On peut observer chez les animaux des formes grêles, longues,

1. Synonymes : *T. ugandense* Castellani, 1903; *T. Nepveui* Sambon, 1903; *T. hominis* Manson, 1903; *T. Fordi* Maxwell, 1903; *T. Castellanii* Kruse, 1903; *T. nigeriense* Macfie, 1913; *T. Lanfranchii*, auct.; *T. vivax* Macfie, 1917; *non* Ziemann, 1905.

pouvant atteindre 34 μ (1, 4, 3, fig. 5, des formes intermédiaires (9, fig. 5) enfin des formes courtes de 10 à 20 μ (7, fig. 5), ces dernières seraient seules capables d'infecter les glossines (M. Robertson). Les relations numériques entre ces différentes formes varient suivant les virus, les animaux expérimentés et suivant divers facteurs mal définis. Après des passages prolongés sur des animaux de laboratoire de même espèce, ce trypanosome devient monomorphe comme la plupart des virus polymorphes étudiés jusqu'à ce jour (F. Mesnil).

Habitat, animaux sensibles et réfractaires. — Ce trypanosome se rencontre dans le sang, le suc ganglionnaire et le liquide céphalo-rachidien des individus atteints de maladie du sommeil. Il est généralement rare; cepen-

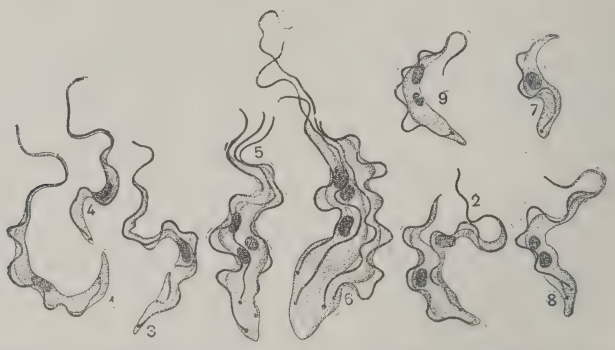


Fig. 5. — *Trypanosoma gambiense* dans le sang du Rat. Remarquer son grand polymorphisme. 1 et 4, formes adultes; 2, 5, 8, 9, différents stades de la division en deux; 5 et 6, divisions multiples; 7, forme courte sans flagelle libre. *Original.*

dant, dans certains cas, on peut en observer plusieurs par champ dans le sang périphérique. Il se rencontre parfois en abondance et en voie de division dans le liquide d'hydrocèle (Clapier).

Tous les animaux de laboratoire et les animaux domestiques et sauvages expérimentés sont sensibles à l'inoculation expérimentale (Dutton et Todd, etc.) à l'exception des cynocéphales et des singes mangabey (*Cercocebus fuliginosus*), généralement réfractaires. Certains animaux, comme le porc, présentent des affections occultes, décelables par la virulence de leur sang. Certains singes, comme le *Cercopithecus patas*, sont d'une grande sensibilité (Brumpt et Wurtz) et facilitent le diagnostic de la maladie humaine (Thiroux et d'Anfreville). Les poules inoculées dans les caroncules succombent en quelques semaines (F. Mesnil et M. Blanchard).

La virulence des parasites du sang humain varie dans des limites très considérables. Certains germes ont une action pathogène très faible pour les animaux de laboratoire qui, dans certains cas, guérissent de leur infection. C'est ainsi que certaines souches humaines du moyen Chari sont très peu virulentes pour les singes : un *Cercopithecus patas*, inoculé par M. Bouillez, était bien portant 14 mois après l'inoculation. Certains virus s'adaptent mal aux animaux qu'il faut réinoculer plusieurs fois pour les infester. D'autre souches sont inoculables d'emblée et entraînent rapidement la mort des animaux. Il semble d'ailleurs n'y avoir aucun rapport

entre la virulence des trypanosomes et l'allure clinique de la maladie de l'homme; une affection humaine aiguë peut donner un virus qui s'adapte difficilement aux animaux de laboratoire et inversement (Brumpt).

Les trypanosomes peuvent pénétrer dans les parenchymes de l'organisme, ce qui explique leur rôle pathogène et ce qui permet de comprendre leur passage dans le lait de chiennes infectées (Lanfranchi). Il ne traversent ni les filtres Chamberland, ni les filtres Berkefeld.

Le sérum humain n'a aucune action préventive ou curative sur les infections expérimentales à *T. gambiense*. Ce parasite traité, chez les animaux inoculés, par le tryposafrol donne un faible pourcentage d'individus ablépharoplastiques (Laveran, 1914).

Évolution, Transmission. — Dans le sang humain, où le parasite est généralement rare, on aperçoit peu de formes de multiplication. Dans le

Fig. 6. — Évolution du *Trypanosoma gambiense* chez Glossina palpalis; 1, forme sanguicole; 2, forme de l'intestin moyen; 3, forme *Crithidia*, très rare, de l'intestin antérieur; 4, forme grêle de l'intestin antérieur; 5, forme de l'intestin postérieur; 6 et 7, Trypanosomes métacycliques des glandes salivaires. Gross. 1500 environ. D'après Bruce, Hamerton, Bateman et Mackie.

sang des souris ou des rats, où ces parasites pullulent, on aperçoit de nombreuses formes en voie de division longitudinale (fig. 5, 2, 5, 6) quelquefois quintuple.

La *culture* de ce trypanosome est très difficile à réussir. J. G. Thomson et Sinton ont obtenu 4 passages en 57 jours, sur le milieu Novy-Neal-Nicolle légèrement modifié. Les cultures, probablement par suite du manque de formes métacycliques, ne sont pas virulentes.

Le rôle joué par les glossines dans la transmission du *T. gambiense*, d'abord soupçonné par Brumpt et par Sambon en 1903, a été pleinement démontré depuis par les recherches expérimentales de Bruce et de Nabarro.

Le mode d'évolution cyclique du *T. gambiense* chez les glossines a été démontré par Kleine et les études de cet auteur ont été confirmées et complétées par Bruce, Hamerson, Bateman et Mackie. D'après M. Robertson (1913), les formes courtes (7, fig. 5) du *T. gambiense* seraient seules capables d'évoluer chez les glossines. Ce fait est difficile à expliquer, car les formes courtes et les longues dérivent souvent par division des mêmes parasites (2, fig. 6). Quoi qu'il en soit, les parasites ingérés s'établissent d'abord dans la partie postérieure de l'intestin moyen, où se produit une multiplication abondante sous la forme trypanosome. Du 10e au 12e jour des formes grêles apparaissent en grand nombre; peu à peu elles se dirigent vers le proventricule (4, fig. 6), où on en rencontre du 12e au 20e jour et où

elles se transforment en *Crithidia*. Les *Crithidia* du proventricule vont dans la trompe et le canal salivaire, remontent dans les glandes salivaires où elles se fixent aux parois, continuent à se multiplier et donnent des trypanosomes métacycliques infectieux. Les trypanosomes ne se rencontrent jamais dans le rectum ni dans la cavité générale des glossines (M. Robertson), ce qui montre bien le tactisme particulier qui dirige les formes évoluées vers les glandes salivaires.

La durée du cycle évolutif chez *Glossina palpalis*, en moyenne de 18 jours, varie suivant la température. Dans les conditions les plus favorables, les *G. palpalis* ne sont capables de s'infester que dans une faible proportion (8 pour 100) et ne deviennent infectieuses, c'est-à-dire ne renferment de trypanosomes métacycliques que dans la proportion de 1 à 5 pour 100.

Les tsé-tsés peuvent transmettre mécaniquement la maladie aux animaux de laboratoire, dans les vingt-quatre premières heures qui suivent leur repas

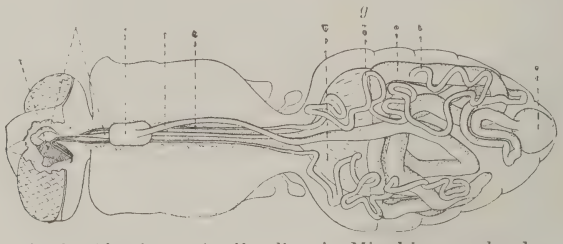


Fig. 7. — Anatomie du *Glossina palpalis*, d'après Minchin; *g*, glande salivaire droite.

infectieux. Dans des conditions expérimentales, le *T. gambiense* peut évoluer chez la *Glossina morsitans* (Kleine, Bruce, Rhodain, etc). D'après Rhodain et ses collaborateurs, ces dernières mouches sont infectieuses dans la proportion de 4,76 pour 100, après un temps d'incubation variant de 24 à 55 jours; il est probable que cette glossine joue un rôle important dans la nature, tout au moins au Katanga (Congo belge).

Des expériences, faites avec divers moustiques (*Stegomyia fasciata*, *Mansonia uniformis*, *Stegomyia fasciata* + *Culex decens*) et avec *Stomoxys calcitrans*, ont permis de transmettre mécaniquement l'infection d'un animal à un autre. Ces vecteurs ne peuvent jouer qu'un rôle tout à fait accidentel dans la nature, ainsi qu'il résulte de l'étude épidémiologique de la maladie du sommeil et en aucun cas ne pourraient permettre à l'endémie de se maintenir.

Réservoir de virus. — L'homme atteint de la maladie du sommeil est le principal réservoir de virus dans la nature. Néanmoins les recherches des différentes missions scientifiques et en particulier celles de Bruce, de L. Duke et de leurs collaborateurs ont montré qu'expérimentalement on peut infecter des antilopes (1) et des bovidés par piqûres de glossines infectieuses et que d'autre part certaines antilopes (2) peuvent héberger le parasite dans la nature. Les glossines neuves s'infectent très facilement en piquant ces derniers animaux, même 22 mois après leur inoculation (W. Yorke).

1. *Cobus defassa*, *Tragelaphus scriptus*, *cervicapra arundinacea*.
2. *Tragelaphus Spekei*.

Les bovins et les antilopes dont le sang est virulent présentent des maladies occultes ou inapparentes.

La difficulté de déterminer exactement les espèces de trypanosomes du type polymorphe, trouvées chez les animaux domestiques et sauvages, ne permet pas de dire dans quel pourcentage ils hébergent le *T. gambiense*.

2° ***Trypanosoma rhodesiense***. — Ce parasite appartient, comme le *T. gambiense*, au groupe des trypanosomes polymorphes (1), tout au moins pendant les premières années qui suivent son isolement. Dans le sang des malades, il est identique au *T. gambiense*, mais il acquiert des caractères morphologiques intéressants dès qu'il est inoculé aux animaux de laboratoire, au rat en particulier. Il présente des formes longues et grêles (1 à 5, fig. 8), des formes intermédiaires, enfin des formes courtes à

Fig. 8. — *Trypanosoma rhodesiense*. Trypanosome très polymorphe (virus du Professeur J. G. Thomson); 1 à 5 formes longues, 4 et 5 en voie de division; 6 à 10 formes courtes, 9 et 10 en voie de division. *Original*.

flagelle rudimentaire. Ces dernières présentent une membrane ondulante peu plissée et un noyau postérieur (6 à 10, fig. 8) très voisin du blépharoplaste (2). Dans certains cas, le blépharoplaste émigre en avant du noyau. Ces petites formes (de 17 à 21 μ de long, sur 2 à 3 μ de large), plus ou moins abondantes suivant les virus étudiés, ne se rencontrent pas chez les animaux inoculés avec le *T. gambiense*. Par contre elles s'observent parfois dans les infections à *T. equiperdum* (dourine), à *T. Pecaudi* (baleri) et à *T. Brucei* (nagana).

Dans cette dernière infection, on peut trouver jusqu'à 37 pour 100 de formes à noyau postérieur (Bruce et coll.). Les relations numériques entre les trois formes : longue, courte et intermédiaire, sont très variables.

Habitat. Animaux sensibles et réfractaires. — Ce trypanosome se rencontre dans le sang, le suc ganglionnaire et le liquide céphalo-rachidien des individus atteints de la maladie du sommeil de Rhodésie. Dans les infections expérimentales intenses, ce parasite sort de vaisseaux et circule à travers le tissu conjonctif, ce qui permet de comprendre son passage dans

1. On peut, en partant d'*un seul trypanosome*, obtenir une infection montrant les diverses formes et démontrer ainsi que le polymorphisme se produit secondairement chez l'animal (R. Oehler, 1913; von Prowazek, 1913).

2. Ce trypanosome traité, chez les animaux inoculés, par le tryposafrol donne un faible pourcentage d'individus ablépharoplastiques; il se comporte à ce point de vue comme le *T. gambiense* (Laveran, 1915).

E. Brumpt.

le lait des chiennes infectées (Lanfranchi, 1916), ou dans le sang des fœtus de rats (Basset-Smith, 1919). Chez l'homme, les parasites sont rarement abondants dans le sang, mais quand ils ont été découverts chez un individu on peut être certain de les retrouver facilement aux examens suivants.

Ce trypanosome s'inocule aux mêmes espèces animales que le *T. gambiense*, mais il est toujours beaucoup plus pathogène que ce dernier. Son action sur les animaux de laboratoire ou sur les grands animaux domestiques est tout à fait comparable à celle du *T. Brucei*, agent du nagana. Les singes cynocéphales et les mangabeys (*Cercocebus fuliginosus*) sont réfractaires ou présentent des infections abortives de courte durée.

Les *cultures* de ce trypanosome sont très difficiles à faire dans les milieux artificiels. J. G. Thomson et Sinton, ont obtenu 2 générations en 21 jours. On observe des formes évolutives comme dans le tube digestif des glossines.

Les cultures ne sont pas virulentes, car on n'observe pas de formes métacycliques. A ce point de vue, le *T. rhodesiense* s'écarte un peu du *T. Brucei*, ou tout au moins du virus étudié par Novy et Mc Neal en Amérique, originaire du Zululand et conservé dans les laboratoires depuis 1896. En effet ces auteurs, après avoir cultivé ce germe, ont pu le conserver longtemps en culture, et, en 1912, Novy avait obtenu, durant deux ans, de nombreux passages. Les cultures et les sub-cultures, dans lesquelles les trypanosomes se multiplient en conservant la forme trypanosome sont virulentes. Il est vrai qu'après de nombreux passages les cultures perdent leur virulence pour les cobayes et les lapins et que les animaux sensibles comme les rats, souris et chiens présentent des infections chroniques. Par des passages rapides sur les animaux, la virulence peut être récupérée.

Le sérum des animaux infectés mélangé au *Trypanosoma rhodesiense* exerce une action protectrice. D'autre part, le sérum humain normal a une action préventive ou curative vis-à-vis des infestations dues à ce parasite, qui se comporte comme certains trypanosomes pathogènes des animaux (Mesnil et Ringenbach). Un chauffage de 15 à 16 minutes à 62° — 65° lui fait perdre cette propriété. Cette sensibilité vis-à-vis du sérum humain se conserve même chez des virus isolés depuis sept ans (Zeiss).

L'identification de ce trypanosome est très difficile. Les épreuves sérologiques et celle de l'immunité active croisée permettent de le différencier du *T. gambiense*, mais par contre il est très difficile de le séparer du *T. Pecaudi*, de la baleri des équidés, et surtout du *T. Brucei* du nagana du bétail et des équidés. Son mode d'évolution chez les glossines permet de le séparer du *T. Pecaudi*.

Pour certains auteurs, le trypanosome humain de Rhodésie est un trypanosome du nagana (1) adapté au sang de l'homme et transmis par la même glossine. Pour d'autres auteurs, ces deux trypanosomes seraient différents.

Pour l'identité, on fait valoir ce fait que ces deux parasites présentent les mêmes caractères morphologiques et biologiques, la même distribution géographique et un mode d'évolution identique chez les glossines.

1. Cette même souche de nagana étudié par Roubaud s'est montrée incapable d'évoluer chez les glossines.

Contre l'identité, d'autres auteurs font valoir les épreuves d'immunité active croisée (Laveran), et surtout les expériences faites sur l'homme (Taute et Hüber). En septembre 1903, le Dr Ascenço, cité par Todd, s'inocule et inocule à deux indigènes 1 c. m³ de sang d'une vache atteinte de nagana. En 1913, Taute s'inocule 2 c. m³ de sang d'un chien ayant le nagana; en 1919, le même auteur s'inocule en même temps que 10 indigènes avec le sang d'une mule ayant une infection naturelle, et quelques mois plus tard, avec Huber, ils s'inoculent et inoculent 119 indigènes avec du sang virulent de 4 quatre chevaux et de 2 mules. Donc, au total, 135 inoculations, faites à 133 individus avec 9 virus différents, n'ont été suivies d'aucune infection clinique ou occulte, tandis que tous les animaux témoins succombaient.

Ces expériences sont à rapprocher de celle que nous avons faite sur nous-même dans le pays Somali, en 1901, avec le trypanosome monomorphe de l'aïno, qui, par sa morphologie et son rôle pathogène, doit être identifié au *T. Evansi* du surra.

En se basant sur les expériences que nous venons de citer et sur ce fait que de nombreux explorateurs et chasseurs ont été piqués par des centaines de mouches infectieuses, sans prendre de maladie, on pourrait conclure avec certains auteurs (Kleine, Taute, etc.), que la seule différence entre le trypanosome humain et le trypanosome du nagana est que ce dernier n'est pas pathogène pour l'homme.

En étudiant de près les expériences de différenciation, on constate que l'épreuve d'immunité active croisée faite par Laveran n'est pas démonstrative. Deux chèvres guéries du nagana et inoculées avec un virus à *T. rhodesiense* prennent une maladie occulte, sans signes cliniques et guérissent, ce qui prouve que l'infection naganique avait conféré une forte immunité, de groupe peut-être, démontrant la grande parenté des germes. En général, les chèvres neuves succombent du 17e au 72e jour avec des symptômes cliniques très nets, ainsi qu'il résulte des expériences faites avec 7 ou 8 virus différents sur 25 chèvres (Yorke, Bruce et coll.).

D'ailleurs, cette épreuve d'immunité active croisée, ainsi que le fait remarquer F. Mesnil, ne prend une réelle valeur que quand le virus à éprouver, dans ce cas particulier le trypanosome humain, ne produit aucune infection, ce qui permet d'affirmer l'identité des virus (1). Quand l'épreuve est négative, c'est-à-dire quand une seconde infection se produit et même quand elle est mortelle, l'expérience n'a aucune signification, puisque l'immunité active est inconstante et irrégulière vis-à-vis des inoculations expérimentales (2).

Le second argument des partisans de la dualité, à savoir la résistance de

1. La réinfestation des animaux est due soit à un fléchissement de l'immunité acquise par un animal, soit plutôt à ce que l'infection produite par un virus faible n'immunise pas contre un virus plus fort. Laveran a montré en 1916 que des cobayes guéris d'une infection à *T. gambiense*, conservé depuis 12 ans sur cobayes, pouvaient être réinfestés avec leur propre virus, dont la virulence avait été récupérée par 15 passages sur rats. Ces faits montrent combien il est difficile d'identifier certains trypanosomes.

2. Dans la nature l'immunité vis-à-vis des piqûres de glossines inoculant des trypanosomes métacycliques en petit nombre doit être durable.

l'homme au nagana inoculé, est plus difficile à combattre et là nous sommes obligés de nous baser sur l'étude de la pathologie comparée, sur les statistiques et sur certains faits épidémiologiques.

La pathologie comparée nous montre qu'en règle générale les cynocéphales (*Papio anubis*, *Cercopithecus*, *Cynocephalus babuin*, et *C. sphinx*, *Mormon maimon*) et certains cercopithèques (*Cercocebus fuliginosus*) sont réfractaires aux trypanosomoses humaine et animale et que, d'autre part, leur sérum exerce une action préventive et même curative sur des infections expérimentales. Ces animaux semblent donc se comporter comme l'homme vis-à-vis de ces diverses infections (*T. Evansi*, *T. Brucei*).

Or, dans certains cas, par suite de propriétés intrinsèques des virus ou par suite d'une résistance moindre des singes énumérés ci-dessus, ces animaux peuvent présenter des infections, souvent abortives, parfois mortelles. On peut donc admettre que, dans des conditions particulières, rarement réalisées dans la nature, l'homme peut contracter le nagana comme certains cynocéphales.

Enfin l'étude épidémiologique renforce encore l'argument que nous venons d'exposer ci-dessus. Dans les régions où se rencontre le *T. rhodesiense*, la maladie humaine est sporadique, les cas sont disséminés et on n'observe jamais d'épidémies comme dans le cas de la maladie du sommeil due au *T. gambiense*. C'est ainsi que dans une région où tous les animaux succombent au nagana, sur 2300 personnes examinées et constamment piquées par des glossines infectieuses, 11 seulement étaient infectées.

Ailleurs, 1500 enfants sont examinés sans résultats; dans une autre région, sur 3340 indigènes de 66 villages, 9 sont atteints de trypanosomose. Il est vrai que dans un village de 110 habitants, très fortement infesté par les glossines, 4 cas ont été observés.

L'impression qui se dégage des diverses statistiques est que l'homme ne semble pas constituer le réservoir de virus de la maladie à moins d'admettre que, l'homme succombant en quelques mois, les glossines ont moins de chance de s'infecter et de propager la maladie que dans les cas du *Trypanosoma gambiense*, qui persiste plusieurs années chez le même individu. Cette hypothèse est difficile à appuyer sur des faits précis et la facilité avec laquelle les glossines transmettent l'infection aux animaux sensibles semble au contraire démontrer la grande résistance de l'homme, dont l'immunité naturelle fléchit assez rarement.

Notre opinion est que le trypanosome de Rhodésie est identique au *Trypanosoma Brucei* du nagana, mais, en attendant que la démonstration scientifique en soit faite, nous l'étudierons sous le nom de *T. rhodesiense*.

Bien que les statistiques soient assez incomplètes on peut admettre une mortalité annuelle de 1 à 2 pour 1000 individus. Ce chiffre approximatif de 1 à 2 pour 1000 nous indique que sur 1000 individus soumis à la contagion 1 ou 2 se montrent réceptifs. Par conséquent, pour que les expériences d'Ascenço, de Taute et d'Huber avec le nagana des animaux puissent entrer en ligne de compte, il aurait fallu qu'elles soient faites sur au moins 500 ou 1000 individus, peut-être même sur un chiffre plus considérable, le total de 135 étant tout à fait insuffisant. Un autre fait épidémiologique en

faveur de l'identité avec le parasite du nagana, c'est l'étroite coïncidence de la distribution géographique des deux maladies qui, par contre, est largement débordée par la distribution de leur hôte vecteur, la *Glossina morsitans*.

Enfin le peu d'efficacité de l'atoxyl et de l'émétique dans les infections à *T. rhodesiense* et à *T. Brucei* est un fait favorable à la théorie uniciste.

Évolution. Transmission. — Le vecteur naturel du *T. rhodesiense* est la *Glossina morsitans* (Kinghorn, W. Yorke, Lloyd, Bruce, etc.). Dans des conditions expérimentales, la *G. palpalis* (Eckard) et la *G. brevipalpis* (= *G. fusca, pro parte*) (Bruce) peuvent jouer le même rôle.

S'il est démontré que le *T. Brucei* est identique à cette espèce, on pourrait ajouter comme vecteurs les *G. pallidipes* et *G. tachinoïdes*.

Les trypanosomes ingérés par des glossines « neuves », c'est-à-dire élevées en captivité, se multiplient sous une forme nouvelle, non infectieuse, dans l'intestin moyen et antérieur de l'insecte. A la température de 24-29°, on observe, du 11e au 34e jour, des trypanosomes métacycliques infectieux. Ces formes remontent dans la trompe et par le canal salivaire gagnent les glandes salivaires où elles s'accumulent en très grand nombre.

Les glossines nourries sur un animal malade sont réfractaires à l'infection dans la proportion de 83 pour 100 environ; 14 à 15 pour 100 permettent une évolution intestinale incomplète; 3 à 5 pour 100 seulement deviennent infectieuses et présentent de nombreux parasites dans leurs glandes salivaires.

La durée du cycle évolutif chez les glossines varie suivant les saisons. Elle peut être de 11 à 31 jours à des températures de 24 à 29°,5. A une température de 15 à 21°, une partie de l'évolution intestinale peut s'effectuer, mais l'évolution complète et la formation des trypanosomes métacycliques infectieux ne peut s'accomplir que si la température s'élève et devient favorable. L'état hygrométrique, qui semble avoir une action si nette dans l'infectiosité des glossines par le *Trypanosoma vivax* (= *Cazalboui*) (Roubaud), ne joue aucun rôle dans le cas présent.

Les glossines infectées restent pathogènes durant toute leur vie et ne semblent nullement incommodées par leur intense parasitisme. Les mouches issues de ces glossines sont indemnes de trypanosomes; l'infection n'est donc pas héréditaire.

Dans les mêmes conditions, la *G. palpalis* devient infectieuse dans 2,5 pour 100 des cas après une moyenne de 32 jours.

La transmission de la maladie du sommeil de Rhodésie par la *Glossina morsitans* peut se faire directement, par un procédé mécanique, dans les premières 24 heures qui suivent le repas infectant. Ce fait est d'ailleurs exceptionnel et c'est surtout par le mode indirect, après l'évolution parasitaire décrite ci-dessus, que les glossines sont infectieuses.

Le *Trypanosoma rhodesiense* n'évolue pas chez l'*Ornithodorus moubata* et ne peut être transmis mécaniquement par cet acarien très commun en Afrique et vecteur de la fièvre à tiques causée par *Treponema Duttoni* (Wallace, 1913).

Réservoirs de virus. — Dans des conditions expérimentales le *T. rhode-*

siense provenant de l'homme est inoculable à tous les animaux domestiques, ainsi qu'aux antilopes dont la sensibilité a été éprouvée. Il est donc permis d'admettre que tous ces animaux constituent des réservoirs de virus.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point et cela tient aux idées qu'ils professent en ce qui concerne l'individualité du *T. rhodesiense* ou son identité avec *T. Brucei* du nagana. S'il est démontré, comme nous l'admettons, que le *T. rhodesiense* de l'homme n'est qu'un *T. Brucei* du bétail, égaré chez un des rares individus réceptifs, on peut estimer à 10 ou 20 pour 100, suivant les régions, le nombre d'animaux domestiques et

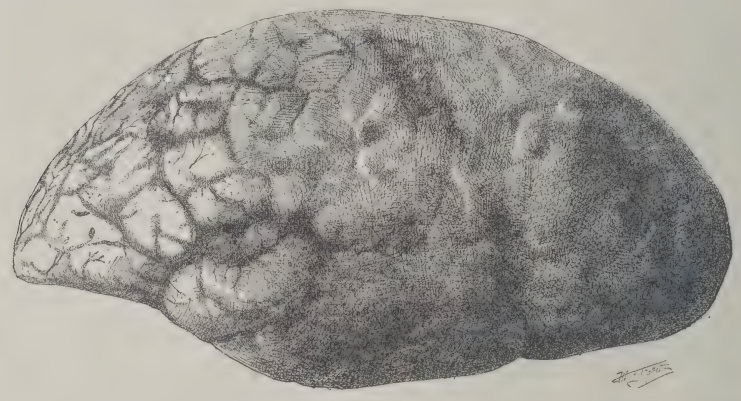


Fig. 9. — Maladie du sommeil. Profil d'un cerveau montrant partout, sauf sur la région occipitale, une forte leptoméningite. *Original.*

sauvages, réservoirs de virus. Ce sont les animaux sauvages tolérants « porteurs sains » qui jouent le plus grand rôle dans la conservation de l'endémie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE — PATHOGÉNIE

Pathogénie. — Les seules altérations microscopiques constantes s'observent dans les centres nerveux et leurs annexes ainsi que dans les ganglions lymphatiques, généralement hypertrophiés et parfois hémorragiques.

Les lésions méningées sont constantes. La dure-mère adhère plus ou moins à la boîte cranienne, la pie-mère est injectée, adhérente au cerveau et épaissie en certaints points (fig. 9). Le liquide cérébro-spinal est toujours plus abondant qu'à l'état normal, il renferme de nombreux mononucléaires, qui phagocytent les trypanosomes *in vitro* (Brumpt) et est assez riche en sérum albumine et en sérum globuline (Castellani). L'examen microscopique décèle parfois de la pachyméningite. La lésion constante est une *leptoméningite* (fig. 10) avec une infiltration lymphocytaire dans la gaine lymphatique des vaisseaux du cerveau (Mott). Le canal épendymaire, parfois dilaté, est généralement obstrué par la prolifération des cellules pariétales.

Les cellules nerveuses présentent des altérations variables suivant les cas; on observe souvent une infiltration de plasmocytes en certains points des

centres nerveux (França et Athias). Les mêmes lésions ont été observées dans la maladie expérimentale chez le singe (Harvey) et chez le rat (Brumpt). Des trypanosomes libres ont été rencontrés dans le tissu nerveux, en dehors des vaisseaux sanguins ou lymphatiques chez les animaux inoculés (Stevenson). Il est probable que les mêmes faits se produisent chez l'homme.

Fait intéressant à noter : chez un malade guéri de la maladie du sommeil et mort plusieurs années plus tard d'une infection vésicale, Mott n'a observé aucune altération du système nerveux.

Au cours des examens anatomo-pathologiques, il faut avoir grand soin de ne pas attribuer aux trypanosomes certaines lésions provoquées par des maladies intercurrentes (méningococcie) ou associées (syphilis, etc.).

Fig. 10. — Maladie du sommeil. Coupe de cervelet. Noter la forte infiltration de la pie-mère interlobaire. *Original.*

Les ***ganglions lymphatiques*** sont hypertrophiés, on observe une transformation des lymphocytes d'abord en cellules de Marschalko, caractérisées par leur noyau polaire, puis en cellules morulaires de Mott, montrant un noyau excentrique et une zone cytoplasmique éosinophile.

Les cellules endothéliales des sinus lymphatiques présentent une grande activité et phagocytent des globules rouges et diverses cellules. Le tissu fibreux prolifère. Vers la fin de la maladie, le tissu vasculaire central se résorbe et le ganglion devient plus dur et scléreux.

Le ***sang*** est moins riche en globules rouges qu'à l'état normal et présente une mononucléose assez nette. Quand on examine une goutte de sang entre lame et lamelle, il se produit souvent une *auto-agglutination* des hématies, que certains auteurs considèrent comme ayant une grande importance diagnostique.

Malgré les nombreuses recherches effectuées, on connaît encore fort mal le mécanisme des accidents observés au cours de la maladie du sommeil. Au début de l'infection, la multiplication des trypanosomes dans les ganglions

lymphatiques et le tissu lymphatique provoque une inflammation et une hyperplasie plus ou moins vive, due peut-être à des toxines.

Chez les animaux infectés expérimentalement, de nombreux trypanosomes libres peuvent être observées dans le tissu nerveux et dans divers parenchymes de l'organisme, en dehors des vaisseaux sanguins.

La fièvre intermittente correspond généralement au passage des trypanosomes dans le sang, mais les parasites disparaissent et l'accès se prolonge encore pendant 12 à 28 heures. avec une température de 39°,5 à 40°,6. Ce serait pour L. Martin et H. Darré une fièvre trypanolytique, provoquée par une destruction massive des parasites. Un accès de fièvre de même origine se produit chez les malades ayant de nombreux trypanosomes dans le sang, à la suite d'une injection trypanocide d'atoxyl.

Dans la seconde période, les trypanosomes envahissent les espaces sous arachnoïdiens et produisent une méningo-encéphalite et une méningo-myélite. Les parois des vaisseaux sont infiltrées, le sang circule mal, les centres nerveux sont mal nourris sous l'influence d'action toxiques et mécaniques.

Il est difficile de démontrer la production de substances toxiques par les trypanosomes vivants, car les anticorps divers rencontrés chez l'être parasité peuvent provenir de la trypanolyse. Un fait certain, c'est que le corps de ces parasites renferme plusieurs substances toxiques : trypanotoxines thermolabiles (Beck, Laveran) capables de tuer les petits animaux de laboratoire ; substances thermostables capables de produire des anaphylotoxines (Marcora, Mutermilch, Novy, etc.). Il est probable que les lésions organiques observées et les troubles nerveux qui en résultent chez l'homme, sont dus à ces diverses toxines, ainsi qu'aux traumatismes causés par l'émigration active des trypanosomes dans les tissus (Wolbach et Binger, Stevenson).

SYMPTOMATOLOGIE

La trypanosomose africaine, grâce au diagnostic étiologique facile à établir dans la plupart des cas, présente une symptomatologie bien connue dont nous allons étudier la marche classique, nous réservant de signaler ensuite les formes cliniques anormales.

La **période d'incubation**, assez difficile à déterminer, est en général assez courte. Certains sujets présentent parfois, dix ou quinze jours après la piqûre infectieuse, des accès fébriles et des parasites dans leur sang et dans le suc ganglionnaire. Quelques malades se plaignent de phénomènes inflammatoires locaux, accompagnés ou non d'engorgement ganglionnaire. Ces symptômes inflammatoires, assez rares d'ailleurs, disparaissent en quelques jours.

La **période d'invasion** est caractérisée par des accès de fièvre irréguliers, non influencés par la quinine, une excitation nerveuse accompagnée d'insomnie, une certaine lassitude, de l'inappétence et une céphalée parfois intense et sans localisation particulière. Ces symptômes disparaissent en deux ou trois semaines, sauf les accès fébriles vespéraux qui reviennent de temps à autre. Parfois ces divers signes sont peu marqués, ou ne sont

pas perçus par les malades, et c'est seulement plusieurs mois après l'infection que ces derniers semblent présenter brusquement les premiers troubles permettant de faire le diagnostic. Que la période d'invasion apparaisse en quelques semaines ou en quelques mois, elle est fatalement suivie de la **période d'état**, que l'on peut diviser en trois périodes plus ou moins nettes suivant les cas.

La **première période**, qui se continue insensiblement avec la phase d'invasion, est caractérisée par des accès fébriles non précédés de frissons, à

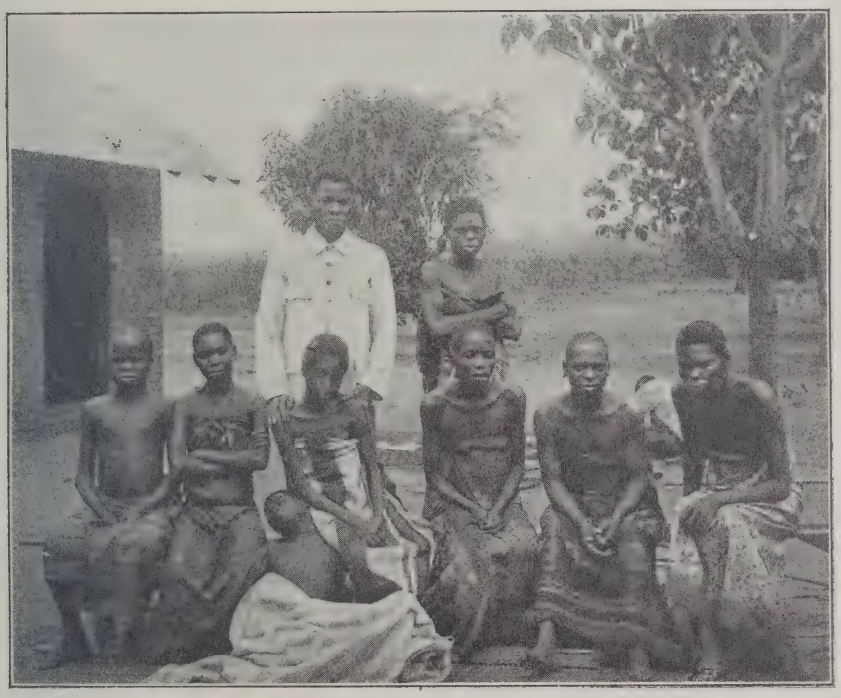


Fig. 11. — Groupe de Congolais atteints de la maladie du sommeil à *T. gambiense* (Cliché E. Brumpt. Hôpital de la Mission, Brazzaville, 1905.)

type rémittent ou intermittent (fig. 12), pouvant atteindre 41 ou 40°. On note toujours, pendant les périodes d'apyrexie, une accélération des battements cardiaques. Le pouls, plein, bien frappé, atteint habituellement 120 pulsations à la minute, il fournit une indication clinique des plus précoces. Les mouvements respiratoires sont souvent augmentés, l'individu s'essouffle facilement et se fatigue au moindre effort. L'appétit est généralement conservé.

Chez les Européens, on observe fréquemment sur la peau du tronc et des membres des éruptions érythémateuses variant du rose au rouge violacé. Ces « *trypanides* », de dimensions variables, affectent l'aspect de marbrures, de placards irréguliers, de taches annulaires ou de taches confluentes polycycliques à grandes courbures. Ces éruptions ne se remarquent pas sur les noirs.

E. Brumpt.

Les malades sont souvent tourmentés par un prurit violent que rien ne peut calmer et qui occasionne des lésions de grattage.

La polyadénite est fréquente. Les hypertrophies ganglionnaires, indolores ou douloureuses, se rencontrent dans la région cervicale dans l'infection due au *Trypanosoma gambiense* et dans la région de l'épitrochlée dans celle due au *T. rhodesiense*. Ces adénites constituent un excellent signe clinique, mais il est indispensable de déterminer leur nature par la ponction et l'examen microscopique. Leur valeur diagnostique est en effet amoindrie par ce fait qu'elles se rencontrent assez souvent chez des nègres

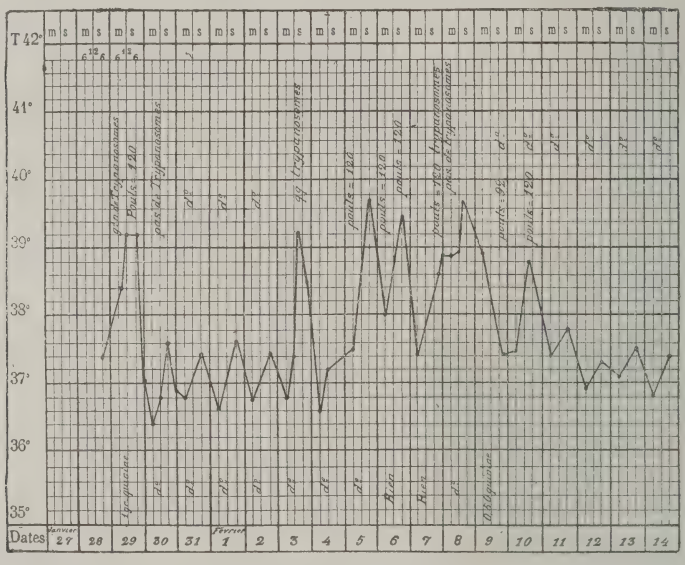


Fig. 12. — Maladie du sommeil. Tracé de la température d'un malade atteint depuis quelques mois. Noter l'inefficacité de la quinine et la fréquence des pulsations. *Original.*

sains, où elles sont produites par la pédiculose, des lésions impétigineuses ou certaines filarioses.

Dans un grand nombre de cas, sinon dans tous, on observe de l'hyperesthésie cutanée ou profonde. Ce symptôme « signe de la clef », signalé par Heckenroth et Ouzilleau en 1907, a été particulièrement bien étudié sur lui-même par le Dr Kérandel; le moindre choc ou pincement des masses profondes produit, une seconde ou deux après, une douleur très vive qui peut même arracher un cri (signe de Kérandel).

A ces symptômes caractéristiques peuvent s'ajouter parfois une hypertrophie notable de la rate, une faiblesse musculaire accentuée, de l'œdème malléolaire ou plus souvent facial, une anémie plus ou moins marquée, la perte de la menstruation ou des besoins génésiques. Des troubles oculaires douloureux, surtout fréquents dans les infections dues au *T. rhodesiense*, s'observeraient chez 35 pour 100 des malades (Daniels, 1914). On peut observer à un degré plus ou moins marqué l'endocyclite toxique, la kératite, la congestion péricornéenne, la conjonctivite et une photophobie parfois sévère.

Cette première période peut durer de quelques mois, dans les affections causées par les deux trypanosomes africains (*T. gambiense* et *T. rhodesiense*), à quelques années dans les infections à *T. gambiense*. Des rémissions spontanées se produisent pendant plusieurs mois et peuvent faire croire à la guérison.

La **seconde période**, caractérisée au point de vue anatomo-pathologique par l'envahissement des espaces sous-arachnoïdiens par les trypanosomes, est caractérisée par l'apparition de troubles nerveux divers, qui viennent se surajouter aux symptômes de la première période qui continuent à s'aggraver. Les œdèmes sont plus fréquents; la céphalée devient plus violente, souvent tenace, généralement frontale. Malgré un développement musculaire normal, l'individu éprouve de la fatigue au moindre effort, sa démarche devient traînante, la figure prend, par suite du relâchement des traits, un aspect triste et apathique (fig. 13); les paupières bouffies se ferment facilement.

Les accès fébriles sont plus fréquents, plus rapprochés et finalement on observe un type quotidien vespéral. Les ganglions conservent généralement leur hypertrophie; dans certains cas leur volume se réduit et ils deviennent scléreux.

L'asthénie et l'amaigrissement des malades suivent une marche parallèle et progressive. La torpeur intellectuelle fait des progrès marqués, ainsi que la tendance à l'assoupissement qui se manifeste quand l'individu est inoccupé. Le malade répond lentement aux questions qu'on lui pose, il ne prend plus part aux conversations et simule souvent le sommeil pour éviter de parler.

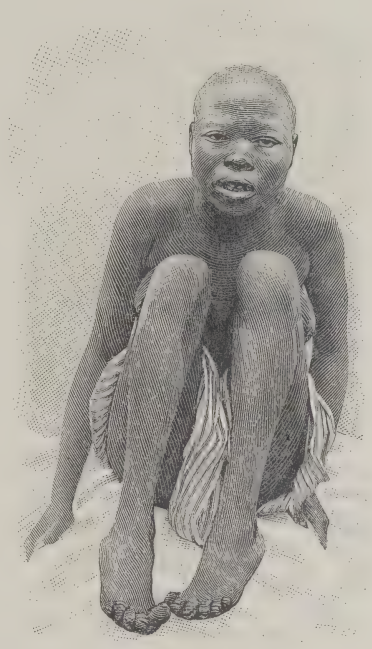


Fig. 13. — Aspect triste et hébété d'une femme congolaise atteinte de maladie du sommeil et présentant des contractures diverses *Original.*

L'appétit est conservé jusqu'à la fin et parfois même exagéré, mais ce besoin est rarement assez impérieux que pour les malades réclament leur nourriture, ce qui explique l'amaigrissement très rapide des indigènes non soignés par leurs parents. La digestion s'effectue correctement. Les urines sont normales. Cependant quelques cas isolés de néphrite ont été signalés.

La chute des paupières et l'isolement intellectuel dans lequel vivent les malades les portent au sommeil. Ce sommeil, qui paraît profond, est en réalité très léger, surtout au début, et il suffit d'appeler doucement le malade par son nom pour lui faire ouvrir les paupières; néanmoins, avant de répondre aux questions qu'on lui pose, il bâille et s'étire comme une personne sortant d'un profond sommeil. L'interruption de leur repos provoque chez certains sujets une violente colère.

E. Brumpt.

Cette tendance au sommeil, très marquée pendant le jour, contraste souvent avec une agitation nocturne, au cours de laquelle les malades atteints d'hallucination et de délire quittent brusquement leur lit ou leur habitation.

Les désordres psychiques, moraux et intellectuels, précèdent souvent la somnolence : on note des modifications du caractère, les malades sont très émotifs, ils pleurent et se mettent en colère pour des motifs futiles. Des sujets actifs et intelligents deviennent apathiques, perdent le goût du travail et ne s'intéressent plus à leurs occupations habituelles. Un individu paraissant jouir de ses facultés intellectuelles est susceptible de commettre des actes délictueux ou criminels : il est conduit à l'homicide par une impulsion violente. Après cet acte, il se calme le plus souvent et présente la forme soporeuse ou bien à cet état d'exaltatation cérébrale fait suite un état de démence aiguë, caractérisé par l'affaiblissement intellectuel et les symptômes les plus habituels de la confusion mentale : hébétude, défaut d'attention, confusion des idées, perte de la mémoire. Cette dépression intellectuelle peut être modifiée par des hallucinations visuelles ou auditives et des accès délirants impulsifs.

Nous avons eu l'occasion d'observer, en 1905, à Brazzaville, quelques jours avant sa mort, un malade qui, même dans la journée, était très agité et n'avait aucune tendance au sommeil, malgré des lésions méningées macroscopiques, (fig. 9) comme on en rencontre rarement.

Les troubles sphinctériens, observés parfois au cours des formes démentielles, se produisent surtout à la fin de la maladie.

Ces désordres psychiques sont accompagnés de symptômes somatiques variables suivant la prédominance des lésions cérébrales, médullaires ou bulbaires. On observe des troubles de la marche, des tremblements fibrillaires de la langue, entraînant rarement des troubles de la parole. Les membres supérieurs sont agités de tremblements surtout visibles sur le bras en extension. On n'a jamais signalé d'oscillations latérales des globes oculaires (nystagmus), ni d'altération de réflexes pupillaires, ni le signe d'Argyl-Robertson. L'hémiplégie, l'aphasie et l'épilepsie jacksonienne ont été signalées.

Le signe de Babinski, qui traduit une lésion des voies pyramidales, a été observé assez rarement (A. Kopke, L. Martin, Guillain et Darré); la trépidation épileptoïde du pied est plus fréquente. Le myœdème, la catalepsie musculaire sont parfois très nettes (Sicard). Les contractures présentées par beaucoup de malades rendent souvent difficile l'appréciation des réflexes qui sont généralement conservés. Des zones d'anesthésie et d'hyperesthésie existent parfois, ainsi que des phénomènes parésiques avec impotence fonctionnelle et amyotrophie.

Les troubles de l'équilibre vont en s'accentuant avec les progrès de la maladie. Au début, le sujet peut se tenir sur une jambe, les yeux fermés; vers la fin il ne peut se tenir que sur deux jambes, il oscille plus ou moins fortement dans cette position et peut tomber. Des crises de vertige rendent parfois la marche hésitante et peuvent même déterminer la chute en pleine marche.

Cette deuxième période peut durer de quelques semaines à six mois.

La **troisième période** ou *période de déclin* n'est pas toujours facile à déterminer : elle est caractérisée par l'exagération de tous les symptômes nerveux, elle peut durer quelques jours ou quelques semaines. Une torpeur profonde remplace la simple somnolence de la deuxième période, le malade s'endort pendant ses repas. Les tremblements fibrillaires de la langue peuvent abolir la parole ; ceux des membres s'étendent au corps entier. Des crises d'épilepsie localisées aux membres inférieurs sont fréquentes.

L'amaigrissement peut atteindre un degré extraordinaire, les malades, incapables de se mouvoir, présentent des escarres de décubitus et les pieds et les coudes des indigènes sont souvent remplis de puces chiques.

La température peut tomber au-dessous de la normale. Le pouls est petit, misérable.

Quand le malade ne succombe pas, ce qui est fréquent, à une maladie intercurrente, il tombe bientôt dans le coma ; les troubles sphinctériens se produisent et le malade meurt en hypothermie. La mort peut s'observer également pendant la première et la seconde période.

La mort subite est assez fréquente dans la trypanosomose africaine due au *T. rhodesiense*.

Formes cliniques. — Dans la maladie provoquée par le *T. rhodesiense* les symptômes méningés sont parfois très atténués.

Dans le cas du Prof. Lanfranchi, infecté par un virus conservé dans les laboratoires depuis longtemps, les symptômes ont été anormaux. Il s'est produit une simple fièvre à trypanosomes ayant duré 7 ans sans aucun trouble nerveux, ainsi qu'il est facile de le constater en lisant les très importantes publications de cet auteur.

DIAGNOSTIC

Le *diagnostic clinique* est souvent très délicat. Pendant la première période, des accès fébriles intermittents, non influencés par la quinine, la polyadénite cervicale (Winterbottom), la fréquence du pouls même pendant les périodes apyrétiques (Brumpt), les éruptions érythémateuses, l'asthénie, l'hyperesthésie profonde (Heckenroth et Ouzilleau, Kérandel), le tremblement fibrillaire de la langue (Low et Castellani), permettent de différencier cette maladie du paludisme, des fièvres récurrentes et des autres affections fébriles.

Pendant la seconde et la troisième période, le diagnostic est aisé dans les cas typiques observés dans les régions endémiques. Dans les cas atypiques, assez fréquents, il faudra savoir éliminer les maladies du système nerveux, la syphilis, l'encéphalite léthargique, etc. Les lésions oculaires peuvent faire penser à la maladie du sommeil.

Le *diagnostic étiologique* est en général très facile. Pour mettre en évidence les trypanosomes, on peut les rechercher dans le sang périphérique et dans le liquide céphalo-rachidien, par l'examen direct ou par l'inoculation à des animaux sensibles, en particulier au *Cercopithecus ruber*. On peut également citrater le sang, le centrifuger, et rechercher les trypanosomes dans la couche superficielle formée de leucocytes. Enfin, un des moyens les

plus pratiques consiste à ponctionner les ganglions lymphatiques et à examiner à frais le liquide extrait. Ce procédé, utilisé d'abord par Greig et Grey, est d'un usage courant partout, il est si simple que dans les cercles de prophylaxie ce diagnostic peut être confié à des aides indigènes.

L'examen direct du sang peut mettre sur la voie du diagnostic quand on constate une autoagglutination des hématies.

Les différentes méthodes sérologiques pour rechercher les anticorps ont donné jusqu'à ce jour des résultats douteux. Elles sont peu utilisées, bien qu'elles donnent des résultats très appréciables dans le diagnostic de certaines trypanosomoses animales, en particulier dans la dourine des équidés.

TRAITEMENT

Nous ne signalerons que les médicaments ayant donné des résultats certains. Tous sont à base d'arsenic ou d'antimoine.

L'*atoxyl* ou anilarsinate de sodium, d'abord utilisé par W. Thomas, rend de grands services. On se sert d'une solution à 1 pour 10, stérilisée par chauffage à 110° et conservée à l'obscurité, car sous l'influence de la lumière solaire le produit peut se décomposer et donner des corps extrêmement toxiques (Martin et Darré). La solution à 1 pour 10 doit être utilisée, en injections hypodermiques, à la dose de 5 c. c. Certains auteurs admettent qu'il est possible d'injecter une dose de 15 c. c. en une seule fois (A. Kopke). Comme ce médicament peut provoquer la cécité, il faut être assez prudent et examiner soigneusement l'état des yeux du malade avant de l'utiliser. Au début du traitement, on peut répéter les injections de 5 c. c. tous les 5 ou 6 jours puis, lorsque les trypanosomes ont disparu du sang, les espacer de plus en plus. Le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs mois ou plusieurs années suivant les cas. Ce médicament donne de mauvais résultats chez les malades infectés par le *Trypanosoma rhodesiense*.

L'*arsacétine* et la *soamine*, dérivés de l'atoxyl, sont moins efficaces et moins bien supportés. Il en est de même de l'*arsénophénylglycine*, efficace dans les infections expérimentales mais à proscrire de la thérapeutique humaine.

Le *salvarsan*, en injections intraveineuses, à la dose de 0 gr. 01 par kg., stérilise le sang des malades pendant une durée variant de 2 à 8 mois. Le *néosalvarsan*, à la dose de 0 gr. 015 par kg., stérilise le sang pendant une période de 4 à 22 mois. Enfin le *salvarsan cuprique*, à la dose de 0 gr. 004 par kg., stérilise le sang pendant 19 à 24 mois (Van den Branden).

Parmi les médicaments à base d'antimoine on a utilisé l'émétique de potassium, de sodium, d'aniline et certains dérivés.

L'émétique de potassium ou *émétique* s'emploie en solution à 1 pour 100 dans l'eau physiologique. La solution peut être stérilisée à 120°; elle doit être utilisée en injections intraveineuses, poussées très lentement, à la dose de 5 c. c. pour un adulte. Ce médicament peut produire au moment de l'injection une toux quinteuse provoquée par l'intolérance; ce symptôme doit faire suspendre l'opération. Certains malades présentent une tolérance

considérable et exceptionnelle. C'est ainsi que Daniels et Newham ont guéri, d'une infection à *T. rhodesiense*, un jeune homme ayant reçu une dose totale de 500 gr. d'émétique en 2 ans environ (1).

Le *stibenyl* (acétyl-aminophénylstibiate de sodium) en solution à 5 pour 100 d'eau distillée et à la dose de 0 gr. 1 pour les enfants de 1 an et de 0 gr. 15 pour les enfants de 2 ans, en injections intra-musculaires, donne des résultats favorables; il est moins toxique que le tartre stibié.

Les injections intramusculaires d'*oxyde d'antimoine* seraient, d'après Masters, supérieures à tous les autres médicaments pour stériliser le sang. On injecte 2 à 3 c. c. d'une solution à 1 pour 100 d'oxyde d'antimoine dans un mélange, à parties égales, d'eau distillée et de glycérine, tous les 2 jours jusqu'à la dose de 40 centigrammes.

Comme les trypanosomes des malades s'adaptent aux médicaments et deviennent résistants, le mieux est d'utiliser un traitement mixte, en employant surtout l'atoxyl et l'émétique de sodium ou de potassium.

Quand les trypanosomes ont gagné les espaces sous-arachnoïdiens, on peut injecter sans grand succès certains médicaments dans le canal cérébro-spinal.

L'atoxyl injecté par cette voie donne des résultats médiocres et pas plus que le lysol, le vert brillant, l'arsacétine, le néosalvarsan et le galyl il ne peut stériliser le liquide céphalo-rachidien (A. Kopke).

Un nouveau composé arsenical le « *Bayer* 205 » donne des résultats remarquables chez les animaux. Son coefficient chimiothérapeutique, c'est-à-dire le rapport entre la dose curative et la dose toxique, est de 1/107. Ce médicament exerce de plus une action préventive durant plusieurs mois chez les souris ayant reçu une faible dose du produit. Si ces remarquables résultats sont valables pour l'homme, la lutte contre la maladie du sommeil entrera d'ici peu dans une phase nouvelle autorisant les plus grands espoirs. Ce « 205 » semble très bien toléré par l'organisme humain : un nourrisson en a ingéré 1 gr. 8 en 3 jours, un autre 6 gr. 95 en 17 jours, un adulte a reçu en 16 jours 8 gr. 2 par la voie intraveineuse et 14 gr. 2 en poudre par la voie buccale. (Hændel et Joelten; Martin Mayer et Zeiss, 1921.)

PROPHYLAXIE

Nous avons vu que deux tsé-tsés, *G. palpalis* et *G. morsitans*, transmettaient la maladie du sommeil à l'homme après en avoir puisé les germes soit sur des individus malades, soit sur des animaux domestiques et sauvages, réservoirs de virus. On pourrait donc, théoriquement, faire disparaître la maladie en détruisant tous les insectes vecteurs, en stérilisant le sang des malades et de leurs animaux domestiques, ou encore en détruisant les animaux sauvages. Nous allons étudier successivement les procédés les plus utilisables.

La destruction radicale des *Glossina palpalis* a été obtenue dans l'Ile du

1. Ce médicament rend de grands services dans le traitement des trypanosomoses animales, dans le surra (H.-E. Cross) et dans les infections des bovidés provoquées par le *T. congolense* et le *vivase* (= *T. Cazalboui*) (H.-E. Hornby).

Prince, grâce aux efforts de la mission portugaise, par la méthode à la glu de Clève. Des hommes vêtus de blanc portant sur leur dos un carré d'étoffe noire enduit de glu se rendent dans les zones à glossines. Les mouches attirées par le noir sont engluées et ensuite brûlées. Par ce procédé 470.000 mouches ont été capturées et détruites en 3 ans (Da Costa, Sant'Anna, Dos Santos, Aelvares). Ce procédé peut être utililisé dans des cas particuliers.

Les incendies de brousse, qui détruisent un certain nombre de pupes de *G. morsitans*, ne sont pas applicables à la lutte contre la *G. palpalis*, qui vit dans des forêts galeries humides.

Les glossines ont un assez grand nombre d'ennemis naturels prédateurs (oiseaux, fourmis, *Bembex* etc.) ou parasites (hyménoptères, diptères) dont le rôle régulateur est efficace, mais très insuffisant. En favorisant l'acclimatement de certains insectes parasites auxiliaires, on pourrait peut-être en détruire encore un certain nombre, mais il ne faut pas trop compter sur ces agents de destruction.

Enfin, dans des cas particuliers, on pourra diminuer le nombre de mouches en déboisant autour des villages, et des habitations. Cette mesure est bonne, à condition d'avoir du personnel et de veiller à l'entretien des endroits déboisés, sans cela les buissons qui remplacent la forêt deviennent des repaires plus favorables que cette dernière.

Enfin on peut, en facilitant l'élevage des animaux domestiques et en les installant aux abords des villages, créer un écran protecteur sur lesquel les glossines iront chercher leur nourriture (Roubaud) et inoculer les trypanosomes infectieux que l'homme pourra éviter (Brumpt). Cette *prophylaxie agronomique* rendra peut-être de grands services quand on aura pu transformer et améliorer le genre de vie des indigènes africains. Ici, comme toujours, nous avons à résoudre un problème médico-économique où les gains réalisés en vies humaines doivent être supérieurs aux dépenses engagées pour la prophylaxie.

Comme la *G. palpalis* qui n'est active que le jour, est attirée par les couleurs foncées et pique les parties découvertes, on pourra, avec des vêtements blancs à col haut, éviter un grand nombre de piqûres. Si la morbidité par la maladie du sommeil est relativement rare chez les blancs, dans la région endémique, cela tient certainement à leurs vêtements. S'il était possible de vêtir les indigènes, on diminuerait dans une proportion notable leur mortalité.

La moustiquaire de tête et les gants rendent théoriquement de grands services, mais sont d'un usage peu pratique au cours de la vie coloniale.

Malgré tout, nous sommes encore désarmés vis-à-vis des glossines; aussi devons-nous faire porter tous nos efforts vers la *prophylaxie thérapeutique*, réalisable grâce à l'emploi de l'atoxyl. La meilleure façon de protéger les individus sains est, quand ils ne peuvent pas habiter loin des malades, de stériliser le sang de ces derniers. C'est ce procédé qui est employé dans nos colonies où les médecins des secteurs de prophylaxie, assistés d'infirmiers indigènes, dépistent et traitent tous les malades.

Pour éviter la dissémination de la maladie, il faut empêcher les gens

infectés, traités ou non, de voyager dans les régions encore indemnes, ce qu'il est possible de faire par des mesures appropriées (*prophylaxie administrative*).

Enfin les individus sains, exposés à la contamination, pourront être traités préventivement par l'atoxyl (1) ou peut-être par le Bayer 205 (Cf. p. 297).

Dans les pays où la *G. morsitans* transmet le *Trypanosoma gambiense*, comme cela semble être le cas dans le Katanga belge, et le *T. rhodesiense*, la prophylaxie générale est à peu près impossible à établir d'une façon pratique : tous les efforts devront se porter vers le traitement des malades et des animaux domestiques réservoirs de virus, soit par l'atoxyl, soit par l'émétique. La *G. morsitans* est en effet répandue dans les régions découvertes relativement sèches et elle abonde dans les villages.

Par des incendies périodiques de brousse on peut détruire un certain nombre d'adultes et de pupes, mais malgré l'usage séculaire de cette pratique leur nombre est toujours immense dans les « zones à mouches ».

II. — TRYPANOSOMOSE AMÉRICAINE OU MALADIE DE C. CHAGAS

La maladie à laquelle le nom de Carlos Chagas est attaché est une infection causée par un trypanosome se multipliant, d'abord, dans les cellules des différents viscères et se rencontrant, ensuite, dans le sang périphérique. Cette maladie présente chez l'enfant des formes aiguës rapidement mortelles et des formes chroniques dont la symptomatologie complexe est fonction des organes lésés : cœur, corps thyroïde, système nerveux, etc. Cette affection est transmise à l'homme par les déjections, rarement par la piqûre, de certaines réduvidés appartenant aux genres *Triatoma* (fig. 14) (= *Conorhinus*) *Rhodnius* (fig. 15 et 16) et *Erathyrus*.

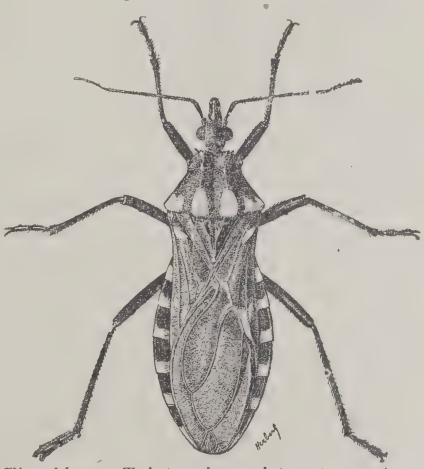


Fig. 14. — *Triatoma megista* ♂, vecteur du *Trypanosoma Cruzi*. Grossi 2 fois. *Original*.

Cette affection, longtemps confondue avec l'ankylostomose sous les noms d'*Opilacão* et de *Canguary*, au Brésil, et probablement dans d'autres régions américaines, n'a été individualisée que depuis quelques années. C'est en effet en 1909 que O. Cruz et C. Chagas, à la suite de curieuses expériences de laboratoire, découvraient, à l'Institut Oswaldo Cruz de Rio

1. Pour des renseignements plus complets sur ce sujet consulter le rapport de la Commission de la Société de pathologie exotique (1919). Commission composée de M. Laveran, président; Brumpt, Gouzien, Lebœuf, L. Martin, Mesnil, Roubaud et Gustave Martin, rapporteur.

E. Brumpt.

de Janeiro, le *Trypanosoma Cruzi* (1). Ce parasite avait été inoculé à un ouistiti (*Hapale*) par des hémiptères hématophages (*Triatoma megista*) l'ayant piqué et ayant été en contact avec lui.

En faisant une enquête dans l'État de Minas-Geraes, région où les Triatomes abondent dans les maisons mal tenues, C. Chagas eut la bonne fortune de rencontrer le parasite dans le sang d'un jeune chat. Il le trouva ensuite chez des enfants et il fut ainsi conduit à considérer ce nouveau trypanosome comme la cause d'un certain nombre d'infections aiguës et chroniques dont nous étudierons la symptomatologie dans les chapitres suivants. La fréquence des lésions thyroïdiennes chez les malades fit

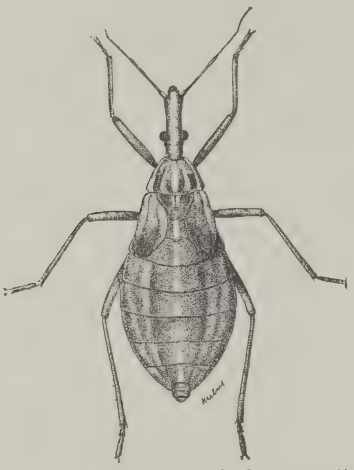


Fig. 15. — Nymphe de *Rhodnius prolixus* dessinée 2 jours avant la mue qui a donné une femelle. Grossi 2 fois 1/2. *Original.*

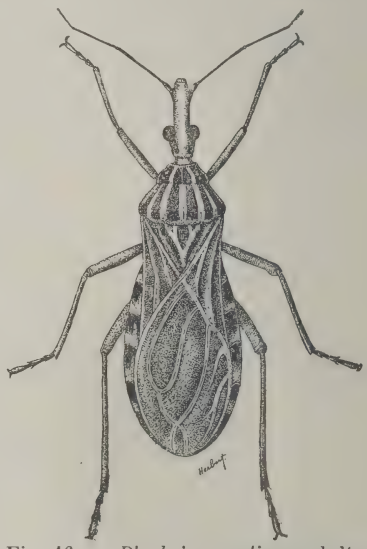


Fig. 16. — *Rhodnius prolixus* adulte mâle. Grossi 2 fois 1/2. *Original.*

admettre à C. Chagas que la plupart des goitres endémiques du Brésil, ainsi que les troubles qui accompagnent l'insuffisance thyroïdienne, étaient des séquelles d'une infection due au *T. Cruzi*. Peu d'auteurs l'ont suivi sur ce terrain et à la suite d'enquêtes faites en divers points de l'Amérique du Sud, on doit admettre qu'en dehors de la maladie de Chagas, et sans aucun lien étiologique avec elle, on observe fréquemment le goitre endémique (Beaurepaire-Aragão; Kraus, Maggio et Rosenbusch; Brumpt, etc.).

Distribution géographique. — La maladie a été signalée chez l'homme, au Brésil, dans l'État de Minas Geraes (Chagas, 1909), dans l'État de São Paulo (Bayma, 1914, E. Villela, 1918) ainsi que dans l'État de Goyaz. Elle a été vue au San Salvador (G. Segovia, 1913), au Venezuela, dans les États de Trujillo et de Miranda (E. Tejera, 1919), enfin au Pérou (Escomel, 1919).

Chez les *hôtes vecteurs* (*Triatoma*, *Rhodnius*, *Erathyrus*), le *Trypanosoma Cruzi* a été rencontré depuis la République argentine jusqu'en Californie (2).

1. Synonymes : *Schizotrypanum Cruzi* (Chagas, 1909); *Tr. Escomeli* W. Yorke, 1920; *T. neotomæ* Kofoïd et Mc Culloch, 1916.

2. Il ne faudra pas confondre le *T. Cruzi* avec les autres flagellés déjà signalés

Il est donc probable qu'un jour la maladie humaine sera signalée dans la vaste région américaine où se rencontrent les hôtes vecteurs. En étudiant les rapports des réduvidés avec l'homme et avec les réservoirs de virus habituels de la maladie (tatous, etc.), nous verrons comment il est possible d'expliquer le manque de concordance entre la maladie humaine et l'infection des insectes vecteurs.

ÉTIOLOGIE

La maladie de Chagas est inoculée à l'homme par divers réduvidés qui déposent leurs déjections sur sa peau excoriée ou humide ou sur ses muqueuses (Brumpt); l'inoculation par piqûres (C. Chagas, M. Torres) est certainement un fait exceptionnel.

Dans certains cas, l'infection peut être congénitale chez l'homme (C. Chagas) ou chez le cobaye (Nattan-Larrier).

Agent pathogène. — Le *Trypanosoma Cruzi* adulte, du sang périphérique, est caractérisé par son corps trapu, une membrane ondulante peu plissée et un blépharoplaste volumineux et subterminal. Ces trypanosomes, longs de 20 μ en moyenne, sont très fragiles; les frottis faits par les procédés ordinaires montrent rarement des parasites intacts. Pour obtenir de bonnes préparations il est utile de citrater le sang, de le fixer aux vapeurs d'acide osmique et ensuite de faire le frottis.

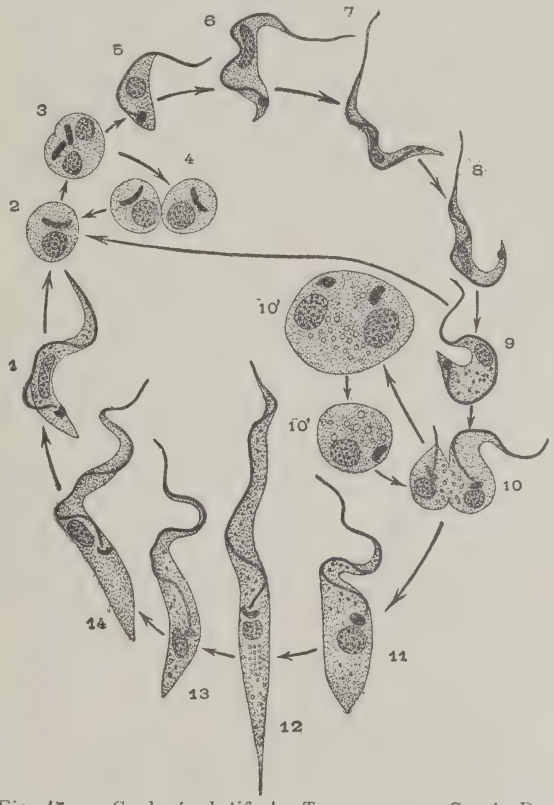


Fig. 17. — Cycle évolutif de *Trypanosoma Cruzi*. De 2 à 9 chez l'homme ou le vertébré; de 9 à 14 et 1 chez les *Conorhinus* ou les *Cimex*. 1, Trypanosome métacyclique infectant le vertébré; 2, 3, 4, schizogonie dans les organes; 5 à 9, transformation du Trypanosome adulte (9); 10, *Crithidia* en voie de division dans l'intestin moyen; 10' et 10', formes *Leishmania* fréquentes dans l'estomac; 11 à 14, transformation progressive des *Crithidia* en Trypanosomes métacycliques (1) dans l'intestin postérieur. *Original.*

chez les réduvidés hématophages. Donovan a décrit *Crithidia conorhini* chez *T. rubrofasciata*. Lafon a décrit le *Trypanosoma Boylei* chez *T. rubrofasciata*. Kofoïd et Mc Culloch ont signalé *Tr. neotomae* chez *T. protracta*, enfin E. Tejera le *Tr. Rangeli* chez *Rhodnius prolixus*. Il est probable que le *T. neotomæ* de Californie est identique au *T. Cruzi*,.

E. Brumpt.

La figure 17 montre en 6, 7, 8, 9 l'aspect des trypanosomes du sang périphérique. Le parasite 7, qui provient des formes intra-cellulaires (2,3,4), est grêle, très mobile et traverse rapidement le champ du microscope; la forme 8 est une forme intermédiaire avec la forme jeune et la forme adulte (9), plus grande, restant sur place et incapable de traverser le champ microscopique. On n'observe jamais de forme en voie de division dans le sang; ce trypanosome adulte est une forme d'attente capable d'évoluer chez les hôtes vecteurs. Ces trypanosomes, injectés à des animaux sensibles « neufs », pénètrent dans les cellules des organes. Il est vraisemblable que chez les malades ils sont susceptibles, après avoir vécu un certain temps dans le sang périphérique, de réinfester les cellules de l'organisme et de recommencer leur cycle.

Chez l'homme, ces parasites ne sont jamais abondants dans le sang. Chez

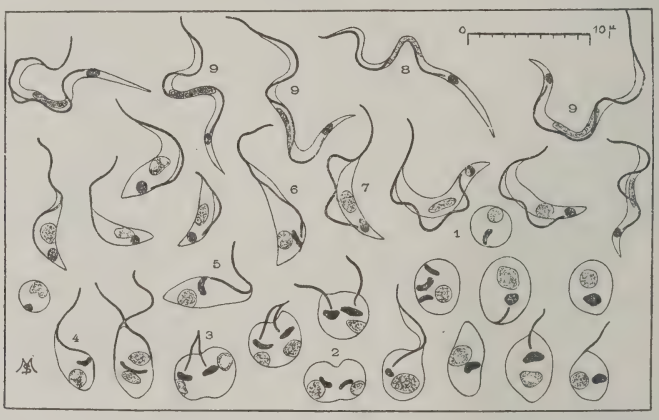


Fig. 18. — *Trypanosoma Cruzi* (Virus vénézuélien du Dr E. Tejera). Frottis de muscle cardiaque d'un rat. Il est facile de suivre toutes les transformations entre la forme *Leishmania* (1) et les formes *Trypanosoma* (9) qui vont se répandre dans la circulation générale. *Original.*

les enfants ayant une infection aiguë mortelle, on en rencontre 1 ou 2 par champ.

Dans les cas aigus, légers, passant à la chronicité, les parasites disparaissent en 15 ou 20 jours et ne peuvent être mis en évidence que par le xénodiagnostic (cf. p. 312), ou par l'inoculation aux animaux de laboratoire.

L'évolution de ce parasite a été interprétée de différentes façons par C. Chagas, qui en a découvert les principales phases. Voici comment nos expériences nous permettent de décrire le développement de ce parasite chez le vertébré et les invertébrés vecteurs.

a) **Chez le vertébré.** — Quand on inocule un animal sensible avec des trypanosomes sanguicoles adultes, *certains d'entre eux* pénètrent dans les fibres musculaires, les fibres cardiaques, les cellules de la névroglie, etc., etc. et y prennent la forme *Leishmania* (fig. 17, 2, 3, 4 et fig. 18). Le même phénomène se produit quand on injecte des trypanosomes métacycliques (fig. 17, 1) de l'invertébré, mais, dans ce dernier cas, *tous les Trypanosomes* introduits dans l'organisme gagnent les viscères, car on n'en voit aucun

dans le sang phériphérique pendant les premiers jours de l'expérience. Les formes *Leishmania* des tissus se multiplient, tantôt par simple division binaire, tantôt par division multiple (schizogonie). Ce dernier mode de multiplication, entrevu par Hartmann (1910), a été surtout bien étudié par le regretté G. Vianna, qui a montré les localisations multiples du parasite.

Fig. 19. — *Trypanosoma Cruzi*. Evolution chez l'invertébré. Formes de l'intestin moyen, 1, 2, 3, 4, formes *Herpetomonas*; 5, 6, 7, formes *Crithidia*; 2, 6, 7, formes en voie de division. Gross. 1800. *Original.*

Tous les tissus du corps peuvent être envahis par les formes schizogoniques. Dans certaines infections expérimentales, le quart des fibres musculaires ou cardiaques est envahi (fig. 24).

Quatre ou cinq jours après l'inoculation, les formes *Leishmania* com-

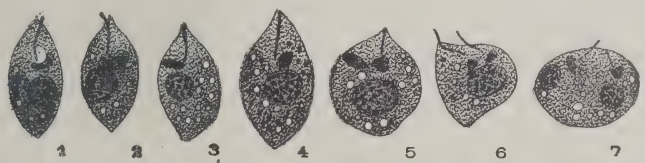


Fig. 20. — *Trypanosoma Cruzi*. Evolution chez l'invertébré. Formes latentes de l'estomac. 1, 2, 3, 4, formes habituelles; 5, 6 et 7 formes en division. Gross. 1800. *Original.*

mencent à se transformer en trypanosomes. Cette transformation est simultanée dans un élément donné. Les trypanosomes se font jour à travers les tissus et gagnent le sang; c'est alors qu'on voit apparaître dans ce liquide les formes grêles et jeunes (fig. 17); vers le 8e jour apparaissent les premières formes adultes (9). Chez les animaux d'expérience fortement infestés, on peut observer parfois des formes *Leishmania* entraînées dans le torrent circulatoire.

b) **Chez l'invertébré**. — Les trypanosomes adultes ingérés par les hôtes vecteurs, que ces derniers soient à l'état de larve, de nymphe ou d'adulte, se transforment d'abord en *Crithidia* (10, fig. 17), puis les formes qui restent dans l'estomac prennent les aspects divers du type *Leishmania*, représentés sur la figure 20. Nous avons trouvé ces formes stomacales, immobiles, en nombre immense, chez des Triatomes infestés depuis 14 et

même 20 mois. Ces formes *Leishmania* se multiplient, passent dans l'intestin moyen, revêtent rapidement la forme *Crithidia* et continuent à se multiplier sous cette forme (fig. 19). En 8 ou 10 jours, ou en plusieurs semaines, suivant les cas, on voit apparaître dans le gros intestin les *Trypanosomes métacycliques* (1, fig. 17; 8, fig. 21), incapables de se diviser et pathogènes pour le vertébré. Ce sont ces flagellés qui sont parfois rejetés par milliers dans les déjections des triatomes; ces formes métacycliques sont aptes à traverser activement les téguments et les muqueuses avec lesquels ils entrent en contact (*Histotropisme*). Les flagellés du type *Crithidia* ne sont pas infectieux, mais les trypanosomes métacycliques infectent à coup sûr le vertébré par injection intra-péritonéale (Brumpt et Piraja da Silva, 1912), dès qu'ils arrivent en contact avec une muqueuse quelconque

Fig. 21. — *Trypanosoma Cruzi*. Évolution chez l'invertébré. Formes de l'intestin postérieur rejetées avec les déjections. 1, 2, 3, 4, 5, 6, formes de passage entre les *Crithidia* et les Trypanosomes métacycliques (8); 7, Trypanosome anormal avec 2 noyaux; 9, forme de l'intestin moyen évacuée dans les déjections. Gross. 1800. *Original*.

(buccale, oculaire, rectale), ou plus rarement en traversant son épiderme (Brumpt).

Réservoir de virus. — Ce trypanosome se rencontre spontanément dans le sang de l'homme, de divers tatous[1] (*Tatus novemcinctus*, *Dasypus sexcinctus*, *Dasypus unicinctus*), chez le chat domestique (Chagas) et chez la sarigue (*Didelphis aurita*). Chez les tatous et les sarigues, les trypanosomes sont toujours assez abondants et l'infection semble être de longue durée. Etant donné l'ubiquité de ce trypanosome, il est probable que le chien et divers autres animaux domestiques jouent aussi le rôle de réservoir de virus.

Dans des conditions expérimentales, ce parasite est facilement inoculable aux animaux de laboratoire : lapin, cobaye, rat, souris, lérot, hérisson, chien, chat, cercopithèque, macaques divers, ouistitis, *Cebus capucinus*, *Lemur mongoz*, *Lepus brasiliensis*, jeunes sarigues (C. Chagas, Brumpt et P. da Silva; Brumpt; Mayer et da Rocha Lima; Brumpt et Florencio Gomes, E. Tejera, etc.). Nous avons eu l'occasion de démontrer la grande sensibilité du *Cercopithecus ruber* et d'un chimpanzé adulte ainsi que celle de

1. Dans la région où la maladie est endémique, les tatous, en parfait état de santé, hébergent les parasites dans la proportion de 40 à 50 pour 100 des cas. L'infection est transmise de tatou à tatou par le *Triatoma geniculata* (C. Chagas).

trois cynocéphales (*Papio sphinx*), généralement réfractaires aux trypanosomoses. Un agneau de 3 semaines a été infecté, deux chevreaux de quelques semaines ont été malades sans présenter de parasites à l'examen direct. Enfin, deux jeunes porcs inoculés à São Paulo, en juillet 1914, ne présentaient pas de parasites le 15e jour.

Les poules, les canaris, les lézards et les grenouilles sont réfractaires.

La virulence du *T. Cruzi* est très variable suivant les souches étudiées et suivant sa généalogie. La virulence, exaltée par de nombreux passages, peut être ramenée à son état initial par passage chez les invertébrés vecteurs (Brumpt).

La culture initiale de ce parasite est facile à obtenir dans la plupart des cas (Chagas), mais les subcultures échouent souvent (Delanoe). Cependant, Maggio et Rosenbusch, de Buenos-Ayres, ont obtenu facilement des passages et Nöller a constaté qu'à la 15e génération les cultures étaient encore infectieuses, sans que leur virulence fût atténuée. Après une année de culture la virulence baisse.

Fig. 22. — Chaumières à Triatomes. Environs de Lassance (Brésil). Cliché E. Brumpt.

Agents vecteurs. — Le vecteur habituel de la maladie de Chagas, au Brésil, est un gros réduvidé (fig. 14), de 3 centimètres de longueur, tout à fait adapté à l'habitation humaine ou à ses dépendances (porcheries). Sa biologie est bien connue depuis les travaux de C. Chagas, de Neiva et de Piraja da Silva. L'insecte ailé est capable de voler et d'attaquer les gens couchés dans des hamacs; les larves et les nymphes aptères ne s'attaquent qu'aux gens dont les couchettes sont sur le sol ou en contact avec les murs crevassés dans lesquels elles abondent.

Cette espèce n'est d'ailleurs pas le seul vecteur naturel du *T. Cruzi*. Chagas et Machado ont signalé le *T. geniculata*, trouvé dans les terriers de tatous; Brumpt et F. Gomes ont trouvé leur *T. Chagasi* dans des terriers de *Cherodon rupestris*, à 12 kilomètres de toute habitation (fig. 23), ce qui montre bien que le germe de la maladie de Chagas existe, dans la nature, en dehors de l'homme, qui n'est pour lui qu'un hôte aussi favorable qu'accidentel. D'autres auteurs (Neiva, etc.), ont signalé l'infection naturelle de *T. infestans*, *T. sordida*, *T. vitticeps*, *T. dimidiata* var. *maculipennis*. Au

Vénézuela, E. Tejera a rencontré l'infection naturelle chez *Rhodnius prolixus* et chez *Erathyrus cuspidatus*. Si l'on considère le *Trypanosoma neotomæ* comme identique à *T. Cruzi*, on peut ajouter à cette liste le *Triatoma protracta* de Californie, qui s'étend jusqu'au 41° de latitude Nord (Great Lake City, Uta).

Enfin, dans des conditions expérimentales, il a été facile d'infester *T. sanguisuga* des États-Unis et le cosmopolite *T. rubrofasciata* (Brumpt, Neiva). Il est probable que le *T. Cruzi* pourrait évoluer chez toutes les espèces de triatome, car il n'existe pas, ainsi que nous l'avons démontré, de trypanosome plus ubiquiste que lui. Nous l'avons fait évoluer avec facilité chez quatre espèces de punaises (*Cimex lectularius*, *C. rotundatus*, *C. Boueti*, *C. hirundinis*), chez deux acariens (*Ornithodorus savignyi* et *O. moubata*) vecteurs de la fièvre à tiques africaine.

Fig. 23. — Vue du point de la Savane des Monts de Cabral (800 m. alt.; 12 km. de Lassance, Brésil) où fut trouvé *Triatoma Chagasi*. (Cliché E. Brumpt.)

Enfin deux ixodes: *Rhipicephalus sanguineus* et *Amblyomma cayennense*, peuvent transmettre la maladie mécaniquement (Neiva, César Pinto). La multiplicité des hôtes vicariants montre que cette trypanosomose pourrait s'adapter dans de nombreux pays. Les réduvides vecteurs peuvent s'infecter, dans 100 pour 100 des cas, à tous les stades de leur existence; leurs déjections deviennent infectieuses de 8 à 20 jours plus tard, et ils conservent leur pouvoir infectieux toute leur existence, sans le transmettre jamais à leurs descendants et sans sembler souffrir de l'intensité de leur parasitisme. Des *O. moubata* ont pu conserver leur infection plus de 5 ans (Mayer, 1918). Les moustiques, *Stegomyia fasciata* et *Culex pipiens* ne transmettent pas l'infection (Mayer et da Rocha Lima).

Les *facteurs* qui influent sur la distribution géographique et la fréquence de la maladie humaine, qui ne concorde pas actuellement avec l'infestation des hôtes vecteurs naturels ou expérimentaux, sont nombreux. Le *climat* favorise le développement des hôtes vecteurs et le développement des parasites chez ces derniers, si la *température* moyenne est assez élevée. Les *saisons* agissent surtout en augmentant, durant les chaleurs, la voracité des vecteurs qui par la multiplicité des repas ont plus de chances de devenir

infectieux et de contaminer l'homme. La *nature du pays*, son degré de civilisation, agissent sur la multiplication des mammifères, réservoirs naturels de virus.

Enfin, le rôle le plus favorisant est lié à l'habitat des vecteurs et aux rapports plus ou moins étroits qu'ils ont avec l'homme.

Les *autres facteurs étiologiques* ont une importance secondaire facile à comprendre. La maladie peut se contracter à des âges différents, mais les formes aiguës ne se rencontrent que chez les enfants. La race, le sexe, la profession n'ont aucune importance. Seule l'habitation joue un grand rôle puisque, suivant la nature des matériaux utilisés, les triatomes peuvent pulluler ou, au contraire, être assez rares ou absents. Le mode de couchage dans des lits scellés aux murs, habituel dans les chaumières des paysans brésiliens, favorise l'infestation.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Le sang des malades ne montre pas de modifications très considérables. Le chiffre des hématies est normal, mais le taux de l'hémoglobine est un peu diminué et il existe un degré assez marqué de mononucléose (E. Dias). Les trypanosomes peuvent se rencontrer très longtemps dans le sang des malades : c'est ainsi que C. Chagas en a vu chez des adultes et que M. Torres en a trouvé chez un homme de 25 ans et une femme de 25 ans. Tous ces individus habitaient depuis leur enfance des chaumières mal tenues et contaminées. Comme ces malades n'avaient pas quitté la zone endémique, C. Chagas semble admettre une réinoculation des malades. A notre avis, il s'agit d'une persistance des premiers parasites inoculés, car nous admettons l'existence d'une immunité relative, d'un état anergique, au cours de cette maladie. D'ailleurs, même quand le sang est stérile, ou en tout cas non infectieux pour le cobaye, on peut trouver de nombreuses formes schizogoniques à l'intérieur des organes de l'individu (C. Chagas).

A *l'autopsie* d'un cas aigu, on constate une infiltration caractéristique du tissu sous-cutané et des épanchements abondants dans diverses séreuses. Les poumons et les plèvres sont normaux ; le cœur est volumineux, friable et montre souvent des ecchymoses péricardiques. La rate est hypertrophiée ; le foie a subi une dégénérescence graisseuse. La muqueuse intestinale est enflammée et les ganglions mésentériques hyperplasiés. Le corps thyroïde est toujours congestionné et hypertrophié (1). Les méninges cérébrales présentent des adhérences. On observe des hémorragies punctiformes dans la substance cérébrale. Les ovaires, l'utérus ou les testicules sont congestionnés et altérés. Chez de jeunes chiens, on observe une encéphalite et une myélite des substances blanche et grise avec des foyers localisés ou diffus renfermant des trypanosomes, mais pas de méningite (Torres et Villaca).

L'examen microscopique des organes montre que les diverses lésions

1. Chez les animaux succombant à des infestations chroniques ou aiguës et malgré un parasitisme plus intense que celui de l'homme, on n'observe pas d'hypertrophie du corps thyroïde (Brumpt).

sont dues, en grande partie, à la destruction des tissus par les parasites. Les études de G. Vianna ont mis en évidence l'existence de formes *Leishmania* et *Trypanosoma*, dans les fibres musculaires et les cellules de tout l'organisme, aucun organe n'est respecté. Les travaux de da Rocha Lima et les nôtres n'ont fait que confirmer ces faits en les étendant à d'autres espèces animales.

La mort par insuffisance cardiaque est due à l'infiltration des fibres du cœur par les parasites qui déterminent aussi leur dégénérescence. L'infiltration parasitaire de la substance corticale de la capsule surrénale cause la pigmentation de la peau et divers symptômes d'addisonisme. Les parasites

Fig. 24. — Trypanosoma (Schizotrypanum) Cruzi. Muscle de rat envahi par les formes *Leishmania*. Grossi 1000 fois environ. *Original*.

des cellules de la névroglie agissent mécaniquement, ou par leurs toxines, sur les cellules nerveuses, toujours indemnes de parasites, et il en résulte divers degrés de parésie et de paraplégie. L'infection de l'ovaire provoquerait une menstruation précoce et une fécondité excessive de la femme.

Bien que l'existence de trypanotoxine n'ait pas été mise en évidence chez le *T. Cruzi*, on peut admettre que beaucoup de lésions peuvent être produites à distance par des toxines mises en liberté dans le sang (E. Novaes, 1916).

SYMPTOMATOLOGIE

Il est probable que l'incubation de la maladie dure de 8 à 10 jours comme chez les animaux. La porte d'entrée du virus dans l'organisme passe toujours inaperçue, ce qui n'est souvent pas le cas dans la maladie du sommeil. En effet la piqûre des triatomes et des *rhodnius* est indolore, ne laisse pas de traces, et comme ces animaux piquent les lèvres, les joues, ils peuvent souiller la muqueuse buccale d'un dormeur avec leurs déjections et la porte

d'entrée du virus passe inaperçue. Les trypanosomes des déjections peuvent pénétrer peut-être grâce à une lésion cutanée.

C. Chagas divise la trypanosomose américaine en un certain nombre de formes cliniques, très différentes les unes des autres, déterminées par les localisations multiples du parasite dans les organes. Toutes présentent les divers syndromes de l'insuffisance thyroïdienne d'où le nom de *thyroïdite parasitaire* que certains auteurs donnent à cette trypanosomose.

En tenant compte des diverses modalités cliniques, Chagas a décrit une forme aiguë et une forme chronique et subdivise cette dernière en plusieurs type selon la prédominance de tel ou tel symptôme.

Forme aiguë. — Cette forme, caractérisée par une fièvre assez élevée, la bouffissure du visage, de l'hypertrophie thyroïdienne et des adénopathies, s'observe chez les enfants au cours de leur première année. La *fièvre* est continue avec une légère rémission matutinale, elle persiste tant qu'il y a des parasites dans le sang; la température peut atteindre 40° dans les cas graves. La *bouffissure de la face* est précoce et caractéristique, souvent accompagnée de conjonctivite, elle permet le diagnostic à distance. En comprimant la peau de la face, on perçoit une sensation spéciale de crépitation et la peau déprimée par la pression des doigts ne montre pas de godets. Le corps thyroïde est constamment hypertrophié, même chez les enfants de 2 ou 3 mois maintenus au régime lacté exclusif. Les ganglions lymphatiques les plus volumineux se rencontrent surtout dans les régions axillaire et inguinale, rarement dans la région cervicale. Le foie et la rate sont hypertrophiés et dépassent le rebord des fausses côtes.

Fig. 25. — Maladie de Chagas. Forme aiguë. Enfant ayant un grand nombre de parasites dans le sang périphérique. Photographie de C. Chagas communiquée par le professeur M. Couto.

En plus de ces symptômes constants, on observe parfois les signes d'une méningo-encéphalite aiguë (C. Chagas, E. Tejera) et d'autres fois des épanchements abondants dans toutes les séreuses.

Ces formes aiguës durent de 10 jours à un mois. Quand l'enfant ne succombe pas, ce qui est assez rare, les parasites cessent de se rencontrer dans le sang à l'examen direct, l'état général s'améliore, les symptômes s'atténuent peu à peu et l'affection passe à la forme chronique.

Chez l'adulte, dans un cas d'infection de laboratoire, la maladie contractée en 1912 a duré environ un an. Le malade (Dr E. V...) n'a jamais ressenti de symptômes depuis 1913.

Forme chronique. — Cette forme chronique fait suite aux infections

aiguës bénignes. La prédominance de divers symptômes permet de reconnaître les types : pseudo-myxœdémateux, myxœdémateux, cardiaque et nerveux.

Type pseudo-myxœdémateux. — Cette forme est la plus fréquente; elle se rencontre chez les enfants âgés de moins de quinze ans. La fièvre est légère, irrégulière, on constate de l'hypertension artérielle et de la tachycardie.

Le tissu cellulaire sous-cutané présente une infiltration très marquée surtout à la face.

La peau présente parfois une coloration bronzée, analogue à celle observée dans la malade d'Addison et due également à des lésions des capsules surrénales. La rate, les deux lobes de la glande thyroïde, les ganglions lympha-

Fig. 26. — Maladie de Chagas. Formes chroniques. Enfants soignés par C. Chagas à Lassance (Brésil). Cliché E. Brumpt.

tiques sont hypertrophiés et la glande parotide est parfois atteinte. On a signalé des convulsions et des lésions oculaires.

Type myxœdémateux. — Dans cette forme, l'insuffisance thyroïdienne est encore plus accentuée que dans le type précédent. Il est difficile de distinguer cette forme clinique du myxœdème endémique.

Type cardiaque. — Caractérisé surtout par l'arythmie. On observe des extra-systoles qui produisent un trouble plus ou moins régulier du rythme cardiaque. Dans certains cas, on peut compter, à la suite d'une systole normale, trois et parfois quatre extra-systoles consécutives. Ce symptôme fait défaut chez les jeunes enfants et s'observe surtout dans le décubitus dorsal. Il se produit aussi des intermittences et un ralentissement du pouls très accentué. Chagas nous a montré des malades, à Lassance (Brésil), ayant 50, 30 et même 24 pulsations par minute. Cette forme se complique souvent de péricardite et le malade meurt dans l'asystolie.

Type nerveux. — On observe surtout des troubles moteurs bilatéraux : paralysies, contractures, mouvements choréiformes. On ne constate pas d'hémiplégie.

Les troubles de la parole et l'aphasie sont assez fréquents. Les cas de diplégie cérébrale avec prédominance des phénomènes spasmodiques sur les phénomènes paralytiques sont communs et généralement compliqués

d'idiotie. Enfin on observe souvent des cas d'infantilisme accompagnés d'idiotie ou simplement d'une légère insuffisance intellectuelle.

D'après Chagas, le *T. Cruzi* est le parasite qui cause la plus grande variété de maladies organiques du système nerveux en pathologie humaine.

Immunité. Réinfections. — Au cours des formes chroniques, il peut y avoir des accidents aigus ou subaigus, caractérisés par des accès de fièvre qui, selon Chagas, pourraient être dus à une nouvelle infection survenant chez un cas chronique. Le séjour des malades dans la zone endémique rend l'interprétation de ces faits difficile. Néanmoins, étant donnés l'immunité relative et l'état d'anergie des organismes non stérilisés, notre opinion est qu'il s'agit de rechutes dues à un fléchissement des défenses de l'organisme et non à une réinfestation. Des rechutes peuvent se produire chez les cobayes après une période négative de 8 mois.

Les animaux qui guérissent acquièrent généralement l'immunité.

Le mécanisme de l'immunité a été peu étudié. Il ne semble pas exister d'*immunisine* et de *lysines* dans le sang des animaux guéris; en tout cas le sérum de ce sang n'a aucun pouvoir protecteur. Les *sensibilisatrices* semblent également manquer. Il est donc impossible d'utiliser la réaction de Bordet-Gengou pour faire le diagnostic de la trypanosomose américaine. Le sang humain normal n'exerce aucune action protectrice; il possède une légère action curative.

Pour C. Chagas le *pronostic* est grave et la guérison ne se produirait jamais. Pour d'autres auteurs, se basant sur l'épidémiologie de la maladie et sur l'infection de laboratoire déjà signalée, la maladie serait, sauf dans les cas où il reste des lésions organiques, d'un pronostic beaucoup moins sombre.

DIAGNOSTIC

Les trypanosomes peuvent être mis en évidence par divers procédés. L'examen direct est suffisant dans les cas aigus. Dans les autres cas, on peut centrifuger le sang citraté et rechercher le parasite dans la couche leucocytaire ou encore inoculer 5 à 10 c.c. de sang à de jeunes cobayes.

La ponction ganglionnaire ne donne aucun résultat. La ponction lombaire a été positive dans 3 cas du type nerveux sur 10 cas examinés (C. Chagas).

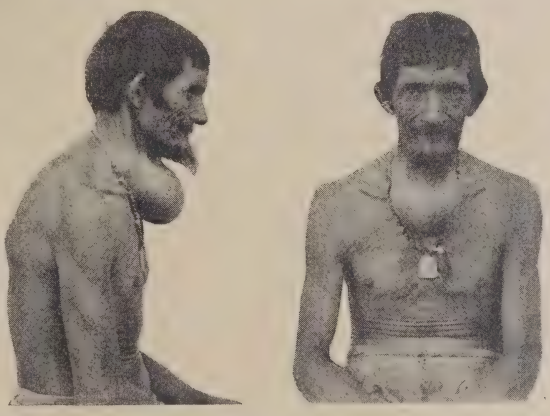


Fig. 27. — Homme présentant un goitre endémique n'ayant aucun lien étiologique avec le *Trypanosoma Cruzi*. Environs de Bauru (Brésil). Cliché E. Brumpt.

La ponction musculaire pourrait permettre de trouver des formes schi

zogoniques mais elle est très douloureuse et comme la localisation des parasites est très variable elle risquerait d'être négative.

Nous avons recommandé de faire le xénodiagnostic, qui consiste à faire évoluer les parasites du sang chez des triatomes ou des *Rhodnius* « neufs » élevés au laboratoire. Ce procédé a permis à M. Torres de déceler le parasite 3 fois sur 10 cas examinés. Suivant leur âge, les réduvidés sucent 10 à 500 fois plus de sang qu'il n'est possible d'en mettre entre lame et lamelle; on voit ainsi combien ce procédé permet d'économiser de temps.

Le *diagnostic clinique* est très difficile, en particulier avec les différentes formes du goitre endémique. En l'absence de diagnostic étiologique précis, établi par la découverte de trypanosomes dans le sang ou dans les tissus, il faudra se montrer très réservé.

TRAITEMENT

Jusqu'à ce jour, aucun médicament ne s'est montré spécifiquement efficace, aussi bien dans les infections naturelles que dans les infections expérimentales. Il est probable que le manque d'action curative de diverses substances généralement trypanocides tient aux réserves schizogoniques de parasites dans les cellules de l'organisme où elles sont à l'abri.

Le « Bayer 205 », si efficace dans les trypanosomoses humaine et animale expérimentées se montre sans action sur le *T. Cruzi* (M. Mayer et Zeiss).

Nous devons signaler cependant que dans le seul cas que E. Tejera [1] a eu l'occasion de traiter par des injections intra-veineuses d'émétique, cet auteur a vu l'état général de sa malade, âgée de 17 ans, s'améliorer et le goitre qu'elle présentait disparaître.

PROPHYLAXIE

La prophylaxie thérapeutique étant inefficace nous devrons faire porter tous nos efforts vers la prophylaxie générale et essayer de détruire les insectes vecteurs et les animaux sauvages, réservoirs de virus. On peut se débarrasser facilement des triatomes en détruisant les vieilles habitations en terre battue et en en construisant de neuves; mais ce procédé, parfait en théorie, n'est généralement pas applicable dans la pratique.

Les animaux domestiques qui vivent autour de l'homme ne peuvent servir ni à le protéger des piqûres des triatomes ni à égarer les parasites qu'ils peuvent lui donner. Dans ce cas particulier la prophylaxie agronomique semble en défaut.

Il est beaucoup plus difficile de détruire les *Rhodnius* car ces animaux envahissent les maisons ayant des toitures neuves faites en feuilles de palmier (E. Tejera) et comme ils volent très bien, ils colonisent rapidement dans les habitations neuves où ils trouvent une nourriture abondante et un abri favorable.

Ici comme toujours nous nous trouvons en face d'un grave problème médico-économique qui sera résolu le jour où la valeur économique de l'homme, dans les régions ruralesde l'Amérique, sera supérieure aux dépenses à engager pour améliorer son hygiène générale.

1. Communication verbale.

LES BILHARZIOSES

Par E. BRUMPT

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

On désigne sous le nom de bilharzioses des maladies parasitaires, à symptomatologie variable, provoquées par des vers trématodes sanguicoles appartenant au genre *Schistosoma* Weinland, 1858, plus souvent connu sous le nom de *Bilharzia* Cobbold, 1859. Les vers par eux-mêmes semblent peu pathogènes, ce sont leurs œufs qui, par leur accumulation dans les organes, provoquent les troubles morbides dont nous allons entreprendre l'étude.

On connaît actuellement trois maladies différentes, provoquées chacune par une espèce particulière de bilharzie. Ce sont : la bilharziose vésicale déterminée par le *S. hæmatobium* (Bilharz, 1852), la bilharziose intestinale causée par le *S. Mansoni* Sambon, 1907, enfin la bilharziose artérioso-veineuse due au *S. japonicum* Katsurada, 1904.

La biologie des diverses bilharzies parasites de l'homme explique toute la pathogénie de ces affections. Nous savons, en effet, que les œufs sont déposés dans les tissus par les femelles adultes qui, poussées par des tropismes déterminés, vont pondre dans différents organes : vessie, tube digestif, foie, cerveau, etc., et produisent ainsi, indirectement, les accidents que nous étudierons plus en détail.

Le cycle évolutif des bilharzies n'est entièrement connu que depuis quelques années et, fait curieux, c'est la dernière espèce découverte qui, par suite de sa grande ubiquité et de conditions épidémiologiques tout à fait favorables, a permis de résoudre ce problème et de découvrir ensuite le cycle des autres espèces plus anciennement connues, qu'un grand nombre de savants helminthologistes avaient étudiées en vain.

C'est en 1910 que deux savants japonais, Katsurada et Hashegawa, ont montré qu'il suffisait de mettre des chats, pendant une heure et demie, en contact avec de l'eau souillée d'une région infestée par le *S. japonicum*, pour obtenir une infestation intense. Les animaux, contaminés par la voie cutanée, montrent à l'autopsie, au bout d'un mois, des milliers de vers adultes dans leurs vaisseaux sanguins.

En 1913, deux autres savants japonais, Miyaïri et Suziki, découvrent le mollusque hôte intermédiaire du ver et démontrent que la forme infectieuse pénétrant à travers la peau est la cercaire. Cette découverte fondamentale fut confirmée et précisée par Leiper et Atkinson (1914) envoyés en mission en Extrême-Orient pour contrôler les travaux des auteurs japonais. Quelques mois plus tard (1915), Leiper étudie en Egypte le cycle évolutif

des autres espèces de bilharzies parasites de l'homme et démontre que ces vers évoluent, comme tous les trématodes, chez diverses mollusques et que la forme infectieuse est la cercaire libre, à queue bifide, pénétrant à travers les téguments ou les muqueuses.

Les travaux des auteurs précédemment cités, en nous faisant connaître le cycle évolutif des bilharzies et la biologie des mollusques hôtes intermédiaires, nous permettent d'expliquer les faits étiologiques les plus obscurs et vont nous servir de base pour lutter avec efficacité contre les redoutables endémies que sont les bilharzioses.

Dans les chapitres qui suivent nous étudierons successivement la *bilharziose vésicale*, la *bilharziose intestinale* et la *bilharziose artérioso-veineuse*.

I. — BILHARZIOSE VÉSICALE

Cette maladie, caractérisée par des hématuries et des troubles vésicaux variés, est causée par les œufs d'une bilharzie, *Schistosoma hæmatobium*, Bilharz, 1852, qui vit, à l'état adulte, dans le système veineux de l'homme.

Cette affection, connue sous le nom d'hématurie d'Egypte, hématurie du Cap, hématurie bilharzienne, existe en Egypte depuis la plus haute antiquité puisque Ruffer à trouvé des œufs calcifiés dans des momies datant de 1290 à 1000 ans avant Jésus-Christ. C'est Bilharz qui, en 1851, démontra que l'hématurie d'Egypte était due à un trématode auquel il donna le nom de *Distomum hæmatobium*. Le microscope a permis de démontrer l'existence de cette maladie dans toute l'Afrique où on observe des foyers sporadiques, à Madagascar, à Nossi Bé, à l'Ile-Maurice, à la Réunion. En Asie elle a été signalée en Arabie, en Syrie, en Mésopotamie, en Perse, aux Indes. En dehors de ces foyers anciens, cette affection semble peu répandue. On en a signalé quelques cas en Europe (Grèce et île de Chypre) et tout récemment (1912) plusieurs cas autochtones ont été observés en Australie où la maladie est probablement d'importation récente.

Étiologie. — Le ver qui détermine cette maladie est le *Schistosoma hæmatobium* caractérisé, comme toutes les bilharzies, par l'existence d'animaux mâles et d'animaux femelles, contrairement aux autres trématodes qui sont hermaphrodites, par l'existence d'un tube digestif dont les deux branches se soudent en arrière du corps, d'œufs dépourvus de clapets, enfin par l'absence de canal de Laurer.

Le **mâle** est blanc; il est long de 10 à 15 millimètres et sa largeur n'excède pas 1 millimètre. Le corps est plat comme chez tous les distomidés, mais il paraît cylindrique, par suite de l'enroulement de ses bords qui délimitent ainsi un canal dans lequel se loge la femelle. Il présente 4 ou 5 grands testicules et les deux branches du tube digestif se soudent très en arrière. Les bords du canal gynécophore prennent naissance moins brusquement que chez *Sch. japonicum* et *Sch. Mansoni*. Les téguments sont recouverts, sur la face dorsale de la partie enroulée, de papilles

cylindriques très nombreuses et très serrées; la face ventrale, sauf sur la ligne médiane, présente de petites papilles épineuses.

La **femelle** est cylindrique et plus longue que le mâle; la couleur noire de son intestin, facile à voir par transparence, lui donne une teinte foncée. Sa longueur est de 15 à 20 millimètres; sa largeur augmente régulièrement d'avant en arrière, elle est de 100 μ en avant et de 200 μ en arrière; la partie postérieure est atténuée. L'ovaire se trouve dans la moitié postérieure du corps; les vitellogènes occupent le quart postérieur. L'utérus, long, renferme, en général, plusieurs œufs mûrs à la fois. Un sillon médian parcourt la face ventrale.

Fig. 1. — *Schistosoma hæmatobium* ♂ et ♀ accouplés. D'après Looss (*in* Manson).

Les animaux en copulation sont placés ventre contre ventre. Une fois la fécondation effectuée, les femelles quittent les mâles, qui restent habituellement dans les gros vaisseaux sanguins, et émigrent dans les petits vaisseaux où elles effectuent leur ponte.

L'**œuf**, pourvu d'un éperon polaire, est tout à fait caractéristique; il mesure 150 μ de long sur 60 μ de large et renferme un embryon développé au moment de la ponte.

Ces vers vivent dans le système veineux de l'homme, en particulier dans le sang de la veine porte, dans ses branches mésentérique et splénique ainsi que dans les veines vésicales, utérines et hémorroïdales. On les trouve plus rarement dans la veine cave.

Fig. 2. — *Schistosoma hæmatobium.* 1, œuf dans l'urine; 2, œuf gonflé par l'eau; 3, Miracidium libre; *g*, glandes; *p*, *p*, saillies tégumentaires. Grossis 250 fois; d'après Railliet; 4, Miracidium d'après Looss (*in* Manson).

Ce parasite qui semble avoir été observé une fois à l'état spontané, chez un singe (*Cercocebus fuliginosus*) par Cobbold, peut infester facilement les rats, les souris, le cobaye et les singes (R. T. Leiper).

Les bilharzies existent en nombre variable suivant la gravité de la

maladie. Kartulis en a trouvé 300 exemplaires dans la veine porte et ses branches. Il est probable que l'homme peut en héberger des milliers, ce qui permet d'expliquer le nombre considérable d'œufs éliminés chaque jour ou déposés au sein des tissus par des animaux aussi peu prolifiques. En dehors des conditions expérimentales, ce ver, à l'exception du singe étudié par Cobbold, ne se rencontre pas chez les animaux domestiques et sauvages. La longévité des bilharzies est parfois considérable. Lortet et Vialleton ont observé un malade contaminé en Tunisie qui, 15 ans après son retour à Lyon, éliminait des œufs avec des embryons vivants.

L'**évolution** de ce ver, malgré les nombreuses recherches dont elle avait été l'objet de la part de savants éminents, était totalement inconnue jusqu'en 1915. A cette époque Leiper, qui venait de confirmer, avec Atkinson, les travaux de Miyairi et de Suzuki sur le cycle évolutif du *Schistosoma japonicum* publia son remarquable travail sur l'étiologie des bilharzioses vésicale et intestinale d'Egypte. Partant de ce fait anato-

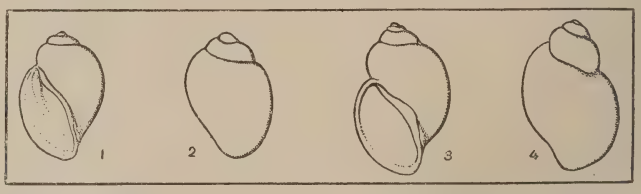


Fig. 3. — Hôtes intermédiaires du *Schistosoma hæmatobium*. 1, 2, *Bullinus contortus* (×2); 3 et 4, B. Dybowskyi (×2). D'après Castellani et M. Chalmers.

mique que les cercaires de bilharzie possèdent une queue bifide et sont dépourvues de pharynx il se mit à rechercher ces formes chez un grand nombre de mollusques égyptiens.

Il trouva les cercaires recherchées chez de petits mollusques pulmonés appartenant au genre *Bullinus* (fig. 3). En mettant ces mollusques en présence d'embryons ciliés, provenant des œufs éliminés dans l'urine des malades, il put constater le phénomène de l'« *attraction miracidienne* » qui, sans permettre d'affirmer d'une façon absolue que le mollusque ainsi désigné par le tactisme des embryons est le véritable hôte intermédiaire, permet tout au moins de le soupçonner.

Les œufs, au moment où ils sont émis avec l'urine, présentent un embryon cilié qui reste immobile tant que l'œuf est conservé dans ce liquide. Par contre si l'urine est diluée dans l'eau, l'œuf se gonfle, l'embryon (*miracidium*) devient actif et s'échappe par une ouverture latérale de la membrane ovulaire qui se produit d'ordinaire au voisinage de la région céphalique (Railliet).

Le miracidium mis en liberté nage activement à la recherche d'un hôte intermédiaire et il succombe en 24 heures s'il ne le rencontre pas. Les hôtes intermédiaires appartiennent au genre *Bullinus*, ce sont : *B. contortus* et *B. Dybowskyi* en Egypte (Leiper) et *B. africanus* au Transvaal (Becker). Le miracidium, ayant rencontré un de ces mollusques, pénètre dans ses téguments et se transforme en *sporocyste*, donnant par bourgeonnement interne des *sporocystes fils*, qui émigrent dans l'hépato-pancréas du

mollusque. Arrivés dans cette glande, les sporocystes fils se ramifient en émettant des prolongements cylindriques qui envahissent la glande et amènent son atrophie. Les tubes sporocystiques produisent de nombreuses *cercaires* mises en liberté ultérieurement, par leur rupture.

Les cercaires de toutes les bilharzies (5, 6, fig. 4) sont caractérisées par leur queue bifide (furco-cercaire), l'absence de pharynx et la présence d'une série de petites épines, à la partie antérieure du corps, leur permettant de traverser les téguments.

Les cercaires, de 500 μ de long, libérées nagent à la surface de l'eau et semblent attirées vers leurs hôtes définitifs, naturels ou expérimentaux,

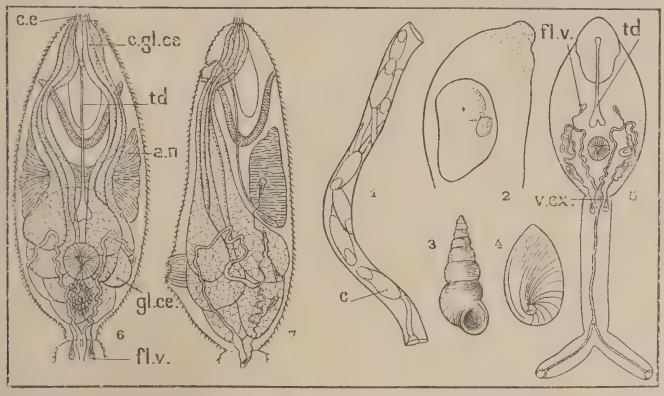


Fig. 4. — Évolution du *Schistosoma japonicum*. 3, *Blandfordia japonica* (× 2) hôte intermédiaire et 4 son opercule (× 6). 1, fragment de sporocyste fils renfermant des cercaires (*c*) sur une seule file (50×); 2, extrémité d'un sporocyste. 6, Cercaire vue par la face ventrale; *c. e*, épines céphaliques; *c. gl. ce*, canaux des glandes céphaliques (*gl. ce*); *td* tube digestif; *a. n*, anneau nerveux; *fl. v*, flamme vibratile de l'appareil excréteur; 7, la même vue de profil; 5, appareil excréteur, *v. ex*, vésicule excrétoire *fl. v*, flamme vibratile (4 paires).
Fig. 1, 2, 3, 4, d'après R. T. Leiper et Atkinson; 5, 6, 7, d'après William W. Cort.

par la chaleur du corps et d'autres tactismes mal connus. Quelles que soient les causes de cette *attraction cercarienne*, les cercaires pénètrent en dix minutes à travers la peau ramollie par le séjour dans l'eau, perdent leur queue bifide à la surface du corps et gagnent les veines où, en deux mois environ, elles deviendront adultes. Leiper a obtenu, expérimentalement, l'infection par la voie buccale. Il est probable que, dans ce cas, les cercaires doivent perforer la muqueuse buccale, car les animaux infestés présentent une irritation locale rapide et refusent l'eau qu'on leur offre.

Les importantes découvertes de Leiper expliquent tous les faits épidémiologiques connus depuis longtemps, en particulier la contamination par l'eau souillée par l'urine des malades et l'influence des conditions sociales et de l'habitat qui favorisent, à divers degrés, le contact avec les eaux polluées. La découverte des mollusques hôtes intermédiaires est le fait étiologique nouveau qui nous permettra de prendre des mesures prophylactiques efficaces.

En Égypte, d'après Mohamed Talaat Bey, la maladie est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme dans les classes pauvres, où tous deux

prennent part aux travaux agraires. Dans une autre classe, où seuls les hommes s'occupent de la culture, les femmes sont presque toujours indemnes; enfin lorsque ni l'homme ni la femme ne cultivent la terre, la maladie est extrêmement rare; or tous ces gens boivent la même eau qui est l'eau non filtrée du Nil. Ces faits montrent que l'infection par la voie cutanée est beaucoup plus importante que l'infection par les voies digestives, puisque la maladie atteint surtout les gens qui travaillent la terre dans des régions irriguées où les mollusques abondent.

L'âge n'a aucune influence sur le développement de la maladie. Des individus adultes exposés à l'infection se contaminent. De nombreux cas ont été observés, chez les soldats anglais, en Afrique australe durant la guerre du Transvaal, et en Égypte chez les troupes australiennes durant la guerre de 1914-1918.

Cependant, dans les régions où la maladie est endémique, les enfants peuvent être atteints dans la proportion de 80 pour 100 (Kautsky) tandis que les adultes atteints dans leur enfance sont rarement malades. Cette différence, que l'on attribue au changement de mœurs des adultes qui se soustraient aux réinfestations continues, est due suivant nous soit à une immunité acquise comparable à celle qui s'observe chez les chevaux guéris de bilharziose artérioso-veineuse (Fujinami), soit à l'immunité relative à l'état anergique qui s'observe chez les individus ou les animaux déjà parasités par divers helminthes (Cestodes, Nématodes, etc.).

Pathogénie et anatomie pathologique. — Les bilharzies, tant qu'elles sont immatures, semblent présenter un faible rôle pathogène et l'action toxique qu'elles exercent s'observe surtout au début de la maladie (stade toxémique).

Les femelles deviennent redoutables après la fécondation : la plupart abandonnent les mâles qui rarement émigrent avec elles, et, mues par un tropisme particulier, elles se dirigent vers la vessie, beaucoup plus rarement vers le rectum, vers le poumon ou d'autres organes. Ces animaux s'engagent dans les petites veinules et parfois même semblent cheminer dans le tissu conjonctif. C'est là que se fait la ponte. Quand la femelle est dans une veinule, elle pond ses œufs qui se repoussent les uns les autres et finissent par gagner le tissu conjonctif, où beaucoup se perdent, ou, très souvent, la muqueuse vésicale à travers laquelle ils gagnent le milieu extérieur où ils peuvent continuer leur évolution. Cette adaptation spéciale, favorable à la dissémination de l'espèce, a dû s'établir peu à peu grâce à la sélection naturelle. Les femelles ayant possédé ce tropisme ont pu se perpétuer; les autres, en s'égarant dans des organes ne communiquant pas avec le milieu extérieur, n'ont pu assurer leur conservation.

Les lésions s'observent, dans les cas bénins, au niveau de la vessie; dans les cas de parasitisme plus intense, les lésions peuvent s'étendre vers la prostate, les uretères et les reins, assez souvent aussi vers l'urètre, les organes génitaux de la femme; dans des cas très rares vers le rectum où la présence d'œufs à éperons polaires permet de distinguer ces lésions de celles produites par les œufs à éperon latéral du *Sch. Mansoni*.

a) ***Lésions vésicales.*** — La présence des œufs dans les tissus de la vessie

provoque des lésions inflammatoires qui aboutissent tantôt à des ulcérations, tantôt à des hyperplasies ; ces lésions sont plus ou moins étendues

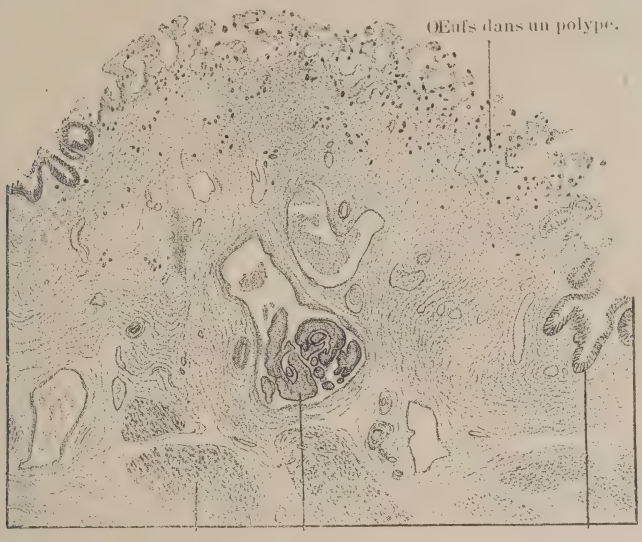


Fig. 5. — *Schistosoma hæmatobium.* Vessie. Collection R. Blanchard. Grossi 12 fois. *Original.*

suivant que l'on examine les diverses couches de la vessie. Dans les cas graves, la muqueuse entière peut être intéressée : en certains points elle est

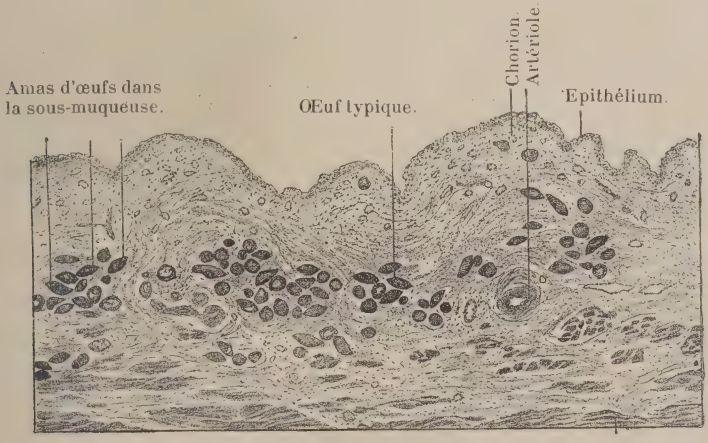


Fig. 6. — Coupe de vessie avec œufs de *Schistosoma hæmatobium.* (Collection Letulle.) *Original.*

ulcérée, l'épithélium a disparu (fig. 6) et le chorion, plus ou moins chargé d'œufs et riche en capillaires congestionnés anciens ou de nouvelle formation, est à nu. Lorsque des infections secondaires se surajoutent, ces ulcérations se recouvrent d'un dépôt jaune rougeâtre, renfermant des œufs plus ou moins nombreux.

E. Brumpt.

Le plus souvent c'est le tissu conjonctif sous-épithélial, bourré d'œufs, qui est enflammé : il devient scléreux, épais et s'infiltre souvent de dépôts minéraux uriques ou calcaires, il crie sous le couteau ; en certains endroits, il forme des polypes plus ou moins développés qui peuvent se détacher et produire différents accidents ou devenir le point de départ de calculs vésicaux. Il n'est pas rare de rencontrer à la base de ces polypes un ou plusieurs couples de vers.

La sous-muqueuse vésicale est la couche qui paraît la plus riche en œufs sur les coupes (fig. 6). Ce fait tient probablement à ce que les œufs qui y sont déposés ont moins de chance d'arriver à l'extérieur que ceux du chorion; le plus souvent ils s'incrustent de calcaire et dégénèrent. La sous-muqueuse constitue l'axe des polypes vésicaux. La couche musculaire, moins chargée d'œufs que les autres parties de la vessie, s'hypertrophie, le tissu scléreux sépare les faisceaux musculaires et gêne les contractions normales de l'organe.

Les lésions de sclérose que nous venons de décrire dans la vessie peuvent s'observer également dans tous les points des organes génitaux (col de l'utérus, vagin, prostate, vésicules séminales, etc.) ou urinaires (urètre, rein, uretères, etc.), envahis par les parasites. On n'a jamais observé l'endophlébite si caractéristique dans la bilharziose intestinale (Letulle).

b) ***Lésions extra-vésicales.*** — Des œufs de *Sch. hæmatobium* ont été signalés dans le foie, dans des calculs biliaires, les poumons, le cœur, la paroi du tube digestif; plus rarement dans le péritoine, les ligaments utérins, ou encore dans les ganglions mésentériques.

Symptomatologie. — La période **d'incubation** commence au moment où les cercaires pénètrent dans l'organisme et se termine au moment où les premiers symptômes cliniques urinaires apparaissent. Cette période, d'après les recherches expérimentales de Leiper sur les animaux de laboratoire, est d'environ 2 mois. Lorsque l'infestation est peu intense, le malade peut évacuer des œufs dans son urine sans s'en douter et c'est seulement 5, 5, et 9 mois après la contamination qu'il pourra présenter les premiers symptômes caractérisés par la fréquence des mictions.

Par contre, quand l'infestation est massive, on peut observer deux périodes bien nettes : une première période débutant 4 à 10 semaines après la contamination, c'est le **stade toxémique**, une seconde période apparaissant environ 3 mois après le début de la maladie caractérisée par les lésions locales de la vessie (N. H. Fairley).

La période toxémique initiale est caractérisée par de la fièvre, des frissons, des transpirations fréquentes, céphalée et courbature et des crises d'urticaire. On observe des œdèmes de la face ou du tronc, des membres, du pénis et du scrotum. L'éruption disparaît brusquement.

Le malade maigrit pendant quelques semaines, puis semble guéri. Mais quelques semaines, ou quelques mois, après ce stade de latence surviennent les symptômes vésicaux.

Le symptôme le plus frappant est l'émission de quelques gouttes ou de quelques centimètres cubes de sang à la fin des mictions augmentées de fré-

quence. On observe souvent du sang sur la chemise du malade souillée par les gouttelettes qui restent à l'orifice du méat. Dans les cas graves, l'urine entière est colorée par le sang. Ces hémorragies varient d'ailleurs chez le même sujet : elles sont accrues considérablement par les fatigues et l'ingestion d'aliments capables d'irriter la vessie; elles s'accompagnent généralement d'une sensation de cuisson au moment de la miction et d'une sensation de pesanteur au niveau du pubis et du périnée. Dans bien des cas ces douleurs existent seules et le malade vient consulter le médecin sans présenter d'hématurie.

Il faut, pour faire le diagnostic, recueillir l'urine et examiner au microscope les filaments de mucus qui se déposent ou le culot de centrifugation.

Quand la cystite est d'origine bilharzienne, on trouve facilement les grands œufs éperonnés caractéristiques. Dans les cas graves, qui s'observent chez les individus fortement infestés d'emblée, ou peut-être soumis à une réinfestation continue avant d'acquérir l'immunité relative que nous admettons, les mictions sont douloureuses et suivies de ténesme, l'urine est trouble, sanguinolente et nauséabonde; des fragments de tissu vésical ulcéré peuvent obturer l'urètre; le malade peut succomber aux suites d'une cystite ou d'une pyélonéphrite septique.

Cette **terminaison** est heureusement assez rare et le plus souvent la bilharziose, après avoir présenté une allure chronique pendant un temps plus ou moins long, guérit spontanément en 2 ou 3 ans. On cite cependant des cas de longue durée, en dehors de la zone endémique, 9 ans (Sonsino), 15 ans (Lortet et Vialleton).

Quand les individus restent dans la région infestée, la maladie contractée dès l'enfance dure très longtemps, mais elle s'atténue et les individus semblent avoir acquis une certaine immunité qui empêche de nouveaux vers de devenir adultes dans leur corps et de produire une superinfection mortelle. Il est probable que les cercaires continuent à traverser leur peau, mais qu'arrivées dans le sang elles rencontrent des anticorps qui s'opposent à leur développement.

Ce qui rend le *Schistosoma hæmatobium* redoutable ce sont les **complications** qui peuvent s'observer soit à la vessie, soit aux reins, ainsi que les localisations anormales au niveau du rectum. Les calculs vésicaux se produisent fréquemment autour des œufs ou des tumeurs parasitaires. Les fistules urinaires du périnée et du scrotum se rencontrent souvent chez les bilharziens. On a signalé quelquefois de la rétention d'urine mécanique ou réflexe. Chez la femme, les œufs du parasite sont souvent déposés dans les parois de la vulve, du vagin et dans la matrice; il en résulte des vaginites et des métrites rebelles, dont le diagnostic microscopique est facile. A la vulve il se produit des végétations papillomateuses. L'accumulation des œufs de bilharzie dans la muqueuse rectale provoque une sclérose et un épaississement qui occasionnent des rétrécissements difficiles à traiter.

Enfin, chez l'homme comme chez la femme, ces diverses néoformations inflammatoires peuvent être le point de départ de néoplasmes malins (Albarran et L. Bernard, Kartulis, Harrison, Fergusson).

E. Brumpt.

Diagnostic. — La bilharziose vésicale peut simuler une foule de maladies urinaires et génitales; la découverte des œufs permet de faire facilement le diagnostic. L'examen cystoscopique rend aussi de grands services. Quand les parois de la vessie et les uretères sont infiltrés d'œufs incrustés de calcaire l'examen radiographique peut également être utilisé (Lotsy). L'examen du sang révèle parfois une éosinophilie assez marquée, variant de 2 à 40 pour 100. Cette réaction diminue dans les infections anciennes et elle peut être due, en partie, à des infections parasitaires associées (ankylostomose, etc.). L'éosinophilie ne semble pas exister pendant la période d'état de la bilharziose due au S. *Mansoni*; elle est par contre toujours très nette et constante dans les infections dues au S. *japonicum*.

En utilisant comme antigène un extrait d'organes de mollusques infestés par les formes larvaires du ver, Fairley a observé quelques réactions humorales intéressantes avec le sang des malades. Cet auteur a obtenu, en 1919, dans l'ensemble de ses recherches, 72 à 89 pour 100 de résultats positifs.

Les caractères de l'hématurie bilharzienne permettent de la distinguer de l'hématurie tuberculeuse, habituellement non douloureuse, qui s'accompagne ultérieurement de pyurie; de l'hématurie due à un néoplasme, qui est soudaine, intermittente et plus abondante; enfin de l'hématurie filarienne, le plus souvent accompagnée de chylurie.

Traitement. — De tous les médicaments antiparasitaires employés, l'émétique ou tartre stibié est le seul qui ait donné de bons résultats. Ce médicament a été utilisé pour la première fois dans cette maladie, en injections intraveineuses, par Mac Donagh et Christopherson, puis par Innes en 1919. On utilise une solution à 1 pour 100 dans l'eau physiologique stérilisée à l'autoclave ou par passage à travers un filtre Chamberland. On commence par 5 centigr., puis 7,5 centigr., puis 10 centigr.; les injections sont répétées tous les 2 jours; la dose totale peut atteindre 75 centigr. sans inconvénients. Baujean (1921) utilise une solution à 2 pour 100, dans l'eau physiologique, stérilisée à 120°. Cet auteur injecte successivement, $1^{cc},5$, $1^{cc},5$, 3^{cc}, 3^{cc}, $4^{cc},5$, $4^{cc},5$, 6^{cc}, durant les sept premiers jours, puis 6^{cc}, tous les deux jours jusqu'au 19e jour, ce qui fait un total de 1 gr. 20. Il a obtenu de très bons résultats dans la bilharziose vésicale et la bilharziose intestinale.

Les œufs et le sang disparaissent des urines et les vers adultes meurent dans les cas favorables. Les accidents de l'injection intraveineuse consistent en toux, avec expectoration, durant quelques minutes, vertiges et vomissements. Il y a intérêt à pousser très lentement l'injection et à suspendre momentanément le traitement si le sujet présente de l'intolérance. En cas de récidive le traitement peut être repris. L'émétique est certainement un médicament très efficace, malheureusement il peut s'accumuler[1] dans l'organisme et produire des lésions du foie. Le traitement symptomatique varie suivant les cas. La cystite sera traitée par le repos et les boissons abondantes en particulier l'eau de Vichy. Les lavages de vessie sont indispen-

1. Certains sujets présentent une tolérance d'ailleurs fort rare. C'est ainsi qu'un malade, atteint d'une infection à *Trypanosoma rodhesiense*, soigné par Daniels et Newham, a reçu 500 grammes d'émétique en deux ans environ.

sables, quoique fort douloureux, dans les cas de cystite purulente. Enfin les polypes vésicaux, les localisations intestinales et les complications comme les calculs et les fistules seront traités chirurgicalement. Les cautérisations diathermiques ont donné d'excellents résultats (E. Desnos).

Prophylaxie. — Nous sommes en mesure, maintenant que nous connaissons le cycle évolutif de la bilharzie et le procédé d'infestation de l'homme, de prendre des mesures prophylactiques efficaces.

L'homme malade urine dans l'eau et infeste des *Bullinus*, qui quelques semaines plus tard, évacueront, par crises, des centaines de cercaires aptes à contaminer l'homme sain et peut-être à surinfester, dans une certaine mesure, l'homme incomplètement immunisé. Comme l'homme est le seul être naturellement infesté, les mesures à prendre sont théoriquement très simples.

La **prophylaxie générale** aura pour but la destruction des mollusques, hôtes intermédiaires, et des cercaires pendant leur vie libre. Les *Bullinus* sont des mollusques pulmonés incapables de vivre dans un milieu sec et d'autre part très sensibles, comme tous les mollusques, au sulfate de cuivre et au sulfate d'ammoniaque.

Pour assurer leur destruction, Leiper a recommandé le desséchement ou le drainage des eaux qu'ils habitent. Pour l'assainissement des terres cultivées de la basse Égypte, il préconise un desséchement par rotation périodique de quinze jours. La vase des canaux d'irrigation est exposée pendant ce temps aux rayons du soleil et les mollusques succombent. Ce procédé, qu'il serait impossible d'utiliser dans certains pays, est actuellement obligatoire en Égypte.

Les mares d'eau et les sources pourront être traitées par le sulfate de cuivre, la chaux vive ou le sulfate d'ammoniaque.

On peut encore détruire un grand nombre de mollusques en favorisant l'élevage de leurs ennemis naturels, des canards en particulier.

Les cercaires, quand elles ne sont pas mangées par des animaux prédateurs ne peuvent vivre plus de 48 heures libres. Elles peuvent être détruites par les mêmes substances qui sont toxiques pour les mollusques. Mais ces procédés sont souvent peu applicables et beaucoup d'essais biologiques restent à faire.

Nous avons vu, en particulier, que les cercaires pénètrent à travers la peau de tous les mammifères qui ont été expérimentés. Il est probable qu'elles pénètrent également à travers la peau des buffles pendant les longs séjours que les animaux font dans l'eau, et s'égarent dans leur organisme sans pouvoir atteindre la maturité sexuelle. Bien que la démonstration soit encore à faire, nous sommes convaincu que le buffle rend de grands services à la population indigène en servant d'**animal piège** et en attirant sur lui les cercaires qui auraient pu infecter l'homme. Jusqu'ici, on a peu insisté sur les services que nous rendent les animaux domestiques et sauvages en ingérant ou en se laissant infecter par la peau par une foule d'helminthes ou de protozoaires qui s'égarent chez eux et dont le cycle est interrompu. Je propose de donner à cette méthode de prophylaxie agrono-

mique, déjà utilisée par les Américains dans leur lutte contre les Tiques transmettant la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, le nom de **zooprophylaxie**, terme dans lequel nous ferons rentrer la **prophylaxie trophique** de Roubaud, dont le but est de se servir des animaux domestiques pour nourrir les insectes pathogènes et les éloigner de l'homme. En tous cas il serait intéressant de voir dans quelle mesure les buffles peuvent servir de pièges à cercaires et s'il est démontré qu'ils en absorbent beaucoup, leur élevage sera à conseiller dans toutes les régions à *S. hæmatobium* et *Mansoni*. Enfin par l'éducation des masses populaires et par des mesures d'hygiène générale, on devra éviter de laisser évacuer dans les canaux, riches en mollusques, les urines et les déjections humaines.

La **prophylaxie individuelle** est théoriquement très simple, elle consiste à éviter tout contact avec les eaux polluées. Nous savons en effet qu'un séjour de dix minutes dans l'eau suffit pour provoquer l'infestation. Malgré l'utilité des bains, il faudra s'en abstenir ou n'utiliser que de l'eau filtrée ou désinfectée. Les besoins de l'agriculture rendent les mesures individuelles impraticables et rendent urgentes les mesures générales, tendant à la destruction des mollusques par tous les moyens possibles. A l'usage des gens ne travaillant pas aux champs, on pourra filtrer l'eau destinée aux usages domestiques et quand ce procédé ne pourra être réalisé on aura recours à la stérilisation chimique. R. T. Leiper préconise l'eau additionnée de crésol à 1 pour 10.000 pour les bains et le bisulfite de soude à 1 pour 1000 ou le chlorure de chaux à 1 pour 5000 pour la boisson.

II. — BILHARZIOSE INTESTINALE

La bilharziose intestinale est provoquée par le *Schistosoma Mansoni* (Sambon, 1907) dont les œufs s'accumulent dans les parois du gros intestin et dans le foie où ils provoquent des lésions diverses. Cette espèce de ver, dont les œufs à éperon latéral avaient été vus par Bilharz dès 1851, a été longtemps confondue avec la bilharzie de la vessie. Actuellement, à la suite des études épidémiologiques de P. Manson (1903), de Gonzalez-Martinez (1904), zoologiques de Sambon, de Piraja da Silva, de Flu, de Leiper et des recherches cliniques et anatomo-pathologiques de nombreux auteurs (Firket, Broden, Letulle, Noc, etc.), l'individualité du ver qui provoque la bilharziose intestinale commune est admise par tous les auteurs.

Cette affection se rencontre à l'état de pureté en Amérique où elle a été signalée dans presque toutes les Antilles (Manson, Letulle, Gonzalez-Martinez, Noc), à Panama, en Guyane hollandaise (Flu), au Brésil (Piraja da Silva, Lutz), au Venezuela (J.-R. Risquez[1]), Iturbe et Gonzalez), en Colombie (Bates), au Pérou. Elle est très rare en Guyane française (M. Léger).

En Afrique, cette maladie présente à peu près la même distribution géographique que la bilharziose vésicale. Elle est fréquente en Égypte et en Afrique orientale et australe, sauf au Cap, en Guinée (Ch. Joyeux), au Congo

1. Cette maladie est très fréquente à Caracas (Venezuela), où les lésions se rencontrent chez 20 pour 100 des cadavres autopsiés, et à l'hôpital Vargas dans les selles de 25 % des malades (J.-R. Risquez).

belge (Firket), au sud-ouest de Madagascar (Girard, Morin). En Asie, où la bilharziose vésicale est assez répandue, aucun cas n'a été signalé.

Étiologie. — L'agent causal de cette maladie est le *Schistosoma Mansoni* qui ressemble beaucoup, par ses dimensions (1), au *S. hæmatobium* L'examen microscopique permet de les distinguer. Le **mâle** présente 8 lobes testiculaires et les branches intestinales, en se soudant, donnent un cæcum unique plus long que dans l'espèce vésicale. La **femelle** présente des vitellogènes dans les deux tiers postérieurs du corps, un utérus relativement court avec un seul œuf mûr à la fois. Les **œufs** (*b*, fig. 8), tout à fait caractéristiques, présentent un éperon latéral; ils mesurent de 112 à 162 μ de long sur 60 à 70 μ de large. L'éperon latéral peut atteindre 20 μ. L'embryon ou miracidium est entièrement formé dans l'œuf au moment de la ponte.

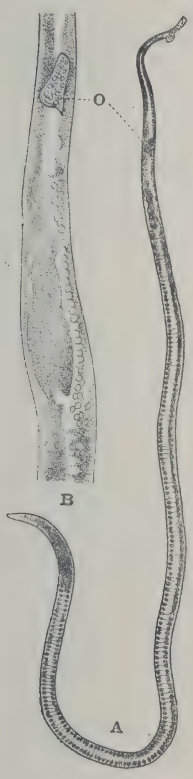


Fig. 7. — *Schistosoma Mansoni.* A, femelle grossie 10 fois; B, portion antérieure de la même montrant en *o* un œuf à éperon latéral. D'après Piraja da Silva.

Les individus des deux sexes, souvent accouplés, se rencontrent dans le système veineux, en particulier dans la veine porte et ses branches. Les femelles fécondées, parfois accompagnées par des mâles, émigrent dans les veinules desservant le gros intestin. Malgré de nombreuses recherches, aucun auteur n'a rencontré ce ver dans les parois de la vessie. Cependant la présence, fort rare d'ailleurs, d'œufs à éperon latéral dans l'urine, indique que des vers s'égarent parfois dans cet organe.

Ce parasite, exclusivement humain dans la nature,

Fig. 8. — Œufs de divers Trématodes. Grossis 160 fois. a, *Schistosoma hæmatobium*; b, *S. Mansoni*; c, *Heterophyes heterophyes*; d, *Clonorchis sinensis*; e, *Opisthorchis noverca*; f, *Paragonimus Westermanni*; g, *Fasciolopsis Buski.* D'après Manson.

évolue facilement chez les rats, les souris, et les singes d'Afrique (Leiper), ainsi que chez les cobayes et les lapins qui peuvent présenter des œufs dans leurs déjections dix semaines après l'infestation (A. Lutz).

Ces vers, peu prolifiques, doivent vivre en très grand nombre dans l'organisme pour évacuer journellement les œufs que l'on peut observer chez les malades. Il faut vraisemblablement plusieurs milliers de vers pour pro-

1. La largeur moyenne des mâles serait de 12 mm. et celles des femelles de 12 à 16 mm. d'après J.-R. Risquez.

voquer des symptômes cliniques importants. Le lapin peut, expérimentalement, sans troubles morbides appréciables, héberger 500 vers adultes (A. Lutz).

La longévité des bilharzies chez l'homme est considérable. Ces vers ont été observés chez des malades ayant quitté la zone endémique depuis 17 ans (Baujean).

L'**évolution** de ce parasite est bien connue depuis les recherches de Leiper, effectuées en Égypte en 1915. Les femelles pondent leurs œufs soit dans les veinules, soit directement dans les tissus.

Les œufs fixés dans l'organisme succombent après un temps plus ou moins long, ceux qui atteignent la muqueuse intestinale peuvent être évacués à l'extérieur et achever leur évolution. Les œufs rejetés dans les matières fécales, mis au contact de l'eau à 30°, laissent sortir l'embryon qu'ils contiennent, en quelques minutes; parfois, cependant, certains embryons ne

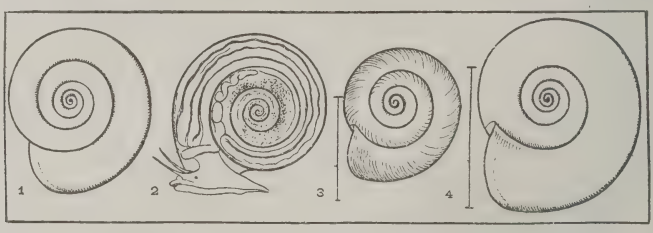


Fig. 9. — Planorbes hôtes intermédiaires du *Schistosoma Mansoni*. 1, 2, *Planorbis olivaceus* (2/3 de grandeur naturelle; 3, *P, Boissyi*; 4, *P. guadelupensis*; la taille de ces deux dernières espèces est indiquée par le trait placé à leur gauche. 1, 2, 4, d'après Lutz.

sortent que quelques jours après (A. Lutz). L'**éclosion** peut avoir lieu dans l'intestin quand les selles sont diarrhéiques (Ch. Joyeux). Le miracidium s'échappe de l'œuf par une fente transversale s'il rencontre des conditions favorables, c'est-à-dire de l'eau, une température assez élevée et de la lumière naturelle ou artificielle. En exposant au soleil les matières délayées dans l'eau, on voit les embryons se diriger en masse vers la lumière et on peut profiter de ce tactisme pour les récolter. Leur vie libre ne dépasse guère 24 heures.

Le développement ne peut s'effectuer que si les embryons rencontrent certaines espèces de mollusques pulmonés du genre *Planorbis* (Leiper). Quelques autres mollusques : *Physa*, *Ampullaria*, *Limnæa*, permettent d'observer la curieuse « *attraction miracidienne* », mais le reste de l'évolution ne se poursuit pas. En Égypte c'est *Planorbis Boissyi*[1] qui sert d'hôte intermédiaire (Leiper), au Brésil c'est *Planorbis olivaceus* et *Pl. centrimetralis* (Lutz), au Venezuela et aux Antilles c'est *Pl. guadelupensis* (Iturbe et Gonzalez, Brumpt).

L'évolution (fig. 10) a été suivie en détail chez *P. olivaceus* par Lutz au Brésil. Le *miracidium* pénètre en 10 ou 15 minutes dans les tentacules du mollusque et il se produit au point parasité une réaction inflammatoire

1. Cette espèce est une forme du *Planorbis Sudanicus* et du *Planorbis Pfeifferi* (Germain, Communication verbale).

qui permet de reconnaître les mollusques infestés, même vivants. En trois ou quatre jours le miracidium devient un *sporocyste* qui, vers le 5e ou 6e jour, donne par un bourgeonnement intense des *sporocyste fils*, qui émigrent vers le 20e jour dans l'hépato-pancréas du mollusque. Les cercaires prennent naissance, dans les sporocystes fils, vers le 30e jour et peuvent être éliminées, sous l'influence du soleil et de la chaleur, par le planorbe parasité pendant deux ou trois mois.

La cercaire (fig. 11), d'une longueur totale d'environ 500 μ, est dépourvue

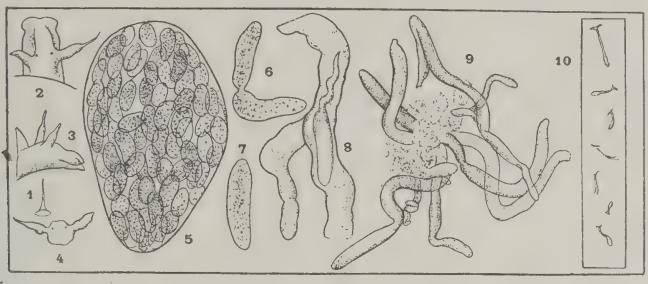


Fig. 10. — Évolution du *Schistosoma Mansoni*. 1, tentacule normal de *Planorbis olivaceus*; 2, 3, 4, têtes du même planorbe avec leurs tentacules déformés par des sporocytes primaires; 5, sporocyte primaire renfermant de jeunes sporocytes fils (5e jour); 6, 7, sporocytes fils émigrant vers l'hépato-pancréas; 8, fragment de sp. fils ramifié renfermant une cercaire (*c*); 9, portions d'hépato-pancréas avec de nombreux sporocystes ramifiés; 10, aspect des cercaires en liberté dans l'eau. 1-8, 10 d'après A. Lutz et 9, d'après R. T. Leiper.

de bulbe pharyngien et possède une queue bifide (furcocercaire) comme celle de toutes les bilharzies. Elle possède, à l'extrémité antérieure, une couronne de très petites épines qui facilite la perforation des téguments.

C'est sous la forme de cercaire que cet animal infeste l'homme, en emprun-

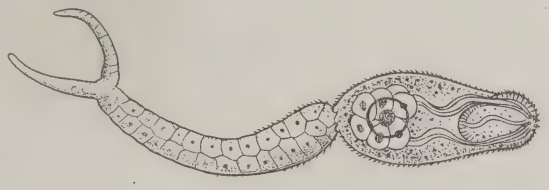


Fig. 11. — Cercaire du *Schistosoma Mansoni* grossie 150 fois. D'après A. Lutz.

tant le plus souvent la voie cutanée. Bien que la maladie n'ait jamais été observée chez les animaux domestiques et sauvages, il est très facile, expérimentalement, d'infester les rats, souris et singes, les cobayes et les lapins (Leiper, Lutz, Iturbe et Gonzalez). La pénétration s'effectue en dix minutes, elle s'accompagne d'une irritation locale très nette chez les animaux de laboratoire. Les vers atteignent l'état adulte et les femelles peuvent pondre cinq semaines après l'infestation cutanée. Les œufs peuvent se trouver dans les selles des lapins et des cobayes dix semaines après l'infestation expérimentale.

Les singes d'Afrique peuvent présenter des symptômes dysentériques de la sixième à la huitième semaine après l'infestation (N. F. Fairley).

E. Brumpt.

La biologie des mollusques hôtes intermédiaires dans les étangs et les eaux à faible courant et leur distribution géographique nous permettent de comprendre toutes les **conditions étiologiques générales** et une partie des conditions *étiologiques individuelles* (professions, etc.). L'**âge** n'a aucune influence et l'infection peut débuter chez les adultes comme chez les enfants. L'influence du **sexe** et de la **race** n'a d'intérêt que s'ils s'exposent pour des raisons sociales particulières à l'infestation. Bien que des expériences n'aient pas été faites pour démontrer l'existence d'une immunité acquise partielle, d'un état anergique, dans cette affection, nous pouvons affirmer, en nous basant sur la faible mortalité dans cette maladie et sur l'étude comparée des maladies vermineuses, que cette immunité existe. Il est vraisemblable qu'un individu est capable de s'infester pendant plusieurs semaines quand il s'expose à la contamination, puis quand les vers sont adultes et vivent dans ses vaisseaux, il est probable qu'il continue à s'infester par la peau, mais les cercaires trouvent un milieu sanguin défavorable pour achever leur évolution. Si les phénomènes ne ne passaient pas comme nous l'indiquons, les milliers de vers que produiraient les superinfections, qui semblent admises sans discussion par la plupart des auteurs, et la grande longévité des vers conduiraient rapidement à la mort.

Pathogénie et Anatomie pathologique. — Les vers adultes, tant qu'ils restent dans les gros vaisseaux, semblent exercer une action toxique variable mais souvent nette au début de l'infection (stade toxémique). Les œufs pondus, soit dans les gros vaisseaux, soit dans les veinules, produisent des lésions mécaniques et irritatives plus ou moins graves. Nous avons vu plus haut que les femelles fécondées, poussées par un tropisme facile à constater et difficile à expliquer, vont se fixer dans les veines du gros intestin. La présence des femelles dans les petites veines provoque la formation d'une endophlébite particulière, avec intégrité absolue de l'endothélium et épaississement énorme de la couche sous-endothéliale, ce qui fait prendre, au premier abord, ces veinules pour des artères (Letulle). Cette lésion est spécifique, le *S. hæmatobium* ne la produit pas dans les veines de la vessie ni dans celles de l'intestin quand par hasard il s'y établit.

L'examen macroscopique du gros intestin ouvert permet d'y trouver souvent de nombreux polypes mous et friables, qui, par leur nombre, leur siège et leur consistance, sont faciles à distinguer des hémorroïdes. Ces formations sont surtout abondantes dans le rectum. Dans des cas exceptionnels, on peut en observer dans le côlon descendant et le côlon transverse, parfois même dans l'intestin grêle au voisinage de la valvule iléo-cæcale.

a) ***Lésions intestinales.*** — (Fig. 10.) Les lésions ulcéreuses de la muqueuse intestinale se bornent à la chute de la couche glandulaire, mais au-dessous le derme enflammé fait saillie dans la lumière intestinale. Il se produit une exulcération tout à fait différente des lésions observées dans les diverses dysenteries. Dans certains cas, il se produit des tumeurs papillomateuses rouge vif et très vasculaires. Le chorion est épaissi surtout

dans les points où les œufs sont abondants. Le plus souvent, le tissu glandulaire participe à ce processus de prolifération. Les tubes glandulaires se multiplient, quelquefois les glandes se bifurquent, leur volume augmente et, dans certains cas, elles finissent par former de véritables kystes remplis d'une substance fortement colorée par l'hématoxyline.

La couche musculaire de la muqueuse ne renferme en général qu'un petit

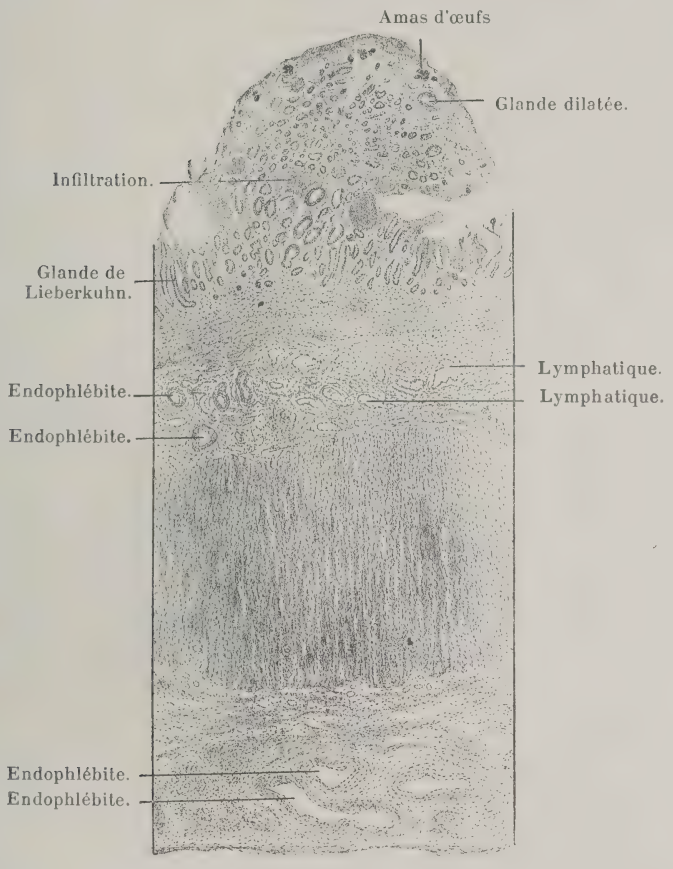


Fig. 12. — Coupe d'un *polype rectal* provoqué par *Schistosoma Mansoni*. (Collection Letulle.) *Original.*

nombre d'œufs couchés horizontalement entre les faisceaux musculaires.

La sous-muqueuse est très enflammée et renferme de nombreux œufs, c'est elle qui forme l'axe des polypes. Les lésions d'endophlébite sont très nettes dans ce tissu.

Les muscles de la paroi intestinale sont le plus souvent intacts. Les œufs y sont rares et les veines inaltérées, ce qui tient à l'absence habituelle de vers dans cette zone (Letulle).

La séreuse intestinale renferme souvent des œufs et ses veinules présentent des lésions d'endophlébite caractéristiques.

E. Brumpt.

Enfin, les ganglions mésentériques peuvent être hypertrophiés et renfermer des œufs (J.-R. Risquez).

En résumé, la présence des vers et des œufs dans les parois de l'intestin produit un épaississement de cette paroi qui devient scléreuse. Les nombreux œufs qui s'accumulent dans les tissus et qui ne peuvent arriver dans le milieu extérieur meurent et s'incrustent de calcaire, ce qui rend la paroi encore plus rigide et la fait crier sous le scalpel. Il existe souvent des adhérences avec les organes voisins.

b) ***Autres lésions***. — Dans cette maladie, beaucoup plus souvent que dans la bilharziose vésicale, des femelles peuvent s'égarer et pondre dans divers organes (foie, poumon). Des œufs pondus dans la veine porte peuvent être entraînés dans le foie et s'arrêter dans les capillaires de cet organe. Il se produit alors une réaction du tissu hépatique, caractérisée par l'apparition de nodules plus ou moins grands, au centre desquels se trouvent des œufs souvent dégénérés. On peut observer des lésions de stéatose centrolobulaire et de la cirrhose insulaire (Letulle).

Les hématies ingérées par les bilharzies adultes sont rejetées après digestion dans le sang sous forme de pigment noir qui peut se trouver en liberté ou être fixé par les macrophages du sang ou des organes. Ce phénomène est surtout accentué dans les infestations expérimentales intenses. Il faudra y penser pour ne pas le confondre avec l'hémozoïne éliminée par les parasites du paludisme.

L'examen du **sang** dans les cas avancés révèle souvent une légère anémie et une très légère éosinophilie, qui contraste avec la forte réaction éosinophile de la période d'incubation et avec celle que l'on observe dans les autres bilharzioses.

Chez le singe, les lésions anatomo-pathologiques sont identiques à celles observées chez l'homme. Des papillomes peuvent se produire 3 mois après l'infestation (N. H. Fairley).

Symptomatologie. — Comme la bilharziose vésicale, la maladie qui nous occupe peut passer inaperçue et être découverte fortuitement au cours d'un examen de matières fécales ou d'un examen anatomo-pathologique.

Le passage des cercaires à travers la peau produit des démangeaisons plus ou moins vives qui sont rarement rapportées par les malades à leur cause véritable. A la suite d'une infestation intense, le début de la maladie peut être marqué par des accès fébriles, des douleurs abdominales, une sensibilité et une congestion assez marquées du foie et de la rate, enfin, assez souvent le malade peut présenter des poussées d'urticaire, de la bronchite et de la diarrhée, et l'examen du sang révéler une éosinophilie considérable de 36 à 76 pour 100 (Lawton).

Ces symptômes de la **phase toxémique** sont d'ailleurs moins graves que ceux observés dans les infestations dues au *Schistosoma japonicum* (page 320).

Cette période d'**incubation**, très souvent latente, dure de 1 à 3 mois.

La **période d'état**, caractérisée par l'accumulation des œufs dans les parois de l'intestin, est accompagnée de troubles dysentériformes, douloureux ou non suivant la localisation des lésions, ou de constipation.

Les troubles dysentériformes sont caractérisés par l'émission de selles glaireuses, enrobant des déjections moulées ou parfois molles ou liquides en petite quantité. L'hypersécrétion du mucus, la fréquence des selles, le ténesme généralement sans épreintes, favorisent le prolapsus rectal. Quand l'ampoule rectale renferme de nombreux polypes, la réduction de cet organe est parfois difficile et il en résulte une inflammation de la muqueuse et, parfois même, un étranglement. On voit alors le prolapsus se sphacéler et des infections secondaires, très graves, peuvent survenir.

Quand les polypes sont rares et la muqueuse intestinale très sclérosée, les symptômes dysentériques sont peu marqués et le malade souffre plutôt d'une constipation habituelle, entrecoupée de quelques crises diarrhéiques.

Dans les cas très graves, heureusement fort rares, les polypes du gros intestin sont très nombreux et donnent à l'ensemble du gros intestin une consistance particulière qui peut faire penser à un néoplasme abdominal. Les polypes saignent facilement, les hémorragies sont continuelles et on peut compter 10 à 30 selles par jour.

En dehors de ces symptômes intestinaux, on observe parfois une cirrhose hépatique d'un type clinique particulier (J.-R. Risquez). Il peut y avoir également hypertrophie de la rate et cirrhose du pancréas.

Enfin on a observé parfois de l'ictère et de l'ascite. Cette dernière se rencontre dans 25 pour 100 des cas autopsiés (J.-R. Risquez).

Certains malades deviennent très irritables, d'autres présentent de l'amnésie, un affaiblissement de l'intelligence, de l'asthénie et des vertiges, de la fièvre, parfois du purpura.

Diverses **complications** ont été observées au cours de la bilharziose intestinale. Nous avons déjà signalé l'étranglement du prolapsus rectal et le sphacèle consécutif. On observe assez fréquemment des fistules simples ou ramifiées qui partent de l'ampoule rectale et s'ouvrent à la peau soit en dedans, soit en dehors du sphincter anal, beaucoup plus rarement à une certaine distance de l'anus. On a signalé des fibromes appendiculaires et un cancer alvéolaire du foie (Mouchet et Fronville), d'origine bilharzienne.

Diagnostic. — Il ne peut être établi que par la recherche des œufs soit dans les déjections, soit dans les pièces prélevées sur le vivant ou après la mort. On ne confondra pas les polypes, mous, friables, très mobiles, glissant sous le doigt et généralement nombreux, avec des hémorroïdes. Le diagnostic des complications et des formes hépatiques et pancréatiques est très délicat.

La bilharziose intestinale est le plus souvent, dans les formes légères, d'un **pronostic** bénin. Dans les formes graves, les malades s'anémient, se cachectisent et meurent après un temps plus ou moins long. L'éloignement des malades de la zone endémique semble améliorer le pronostic.

Traitement. — Le seul médicament efficace est l'émétique aux mêmes doses que dans la bilharziose vésicale (page 322).

Les complications diverses, les polypes doivent être traités chirurgica-

lement. Legrand, d'Alexandrie, préconise la résection totale du prolapsus rectal au moment où les polypes ne sont pas trop nombreux.

Prophylaxie. — Elle se confond, en Egypte tout au moins, avec celle de la bilharziose vésicale (page 323). Les mollusques, hôtes intermédiaires, appartiennent tous au genre *Planorbis*, qui comme les *Physa*, *Bullinus*, et *Limnea* appartiennent à la famille des Limnéidés.

Les Planorbes (fig. 9) aiment les eaux peu profondes, pures ou impures, où ils vivent au milieu des plantes aquatiques et le plus souvent au bord de l'eau. Ce sont des mollusques assez volumineux, qui sont bien connus des indigènes dans tous les pays où ces invertébrés existent en assez grand nombre. Leur degré d'infestation est parfois très élevé dans la nature; dans les conditions expérimentales elle semble être de 100 pour 100, que les animaux utilisés soient jeunes ou âgés. On peut les récolter facilement dans les bassins des jardins publics des villes tropicales(1).

Pour les détruire on pourra utiliser, suivant les cas, des procédés divers.

En faucardant les herbes, riches en Planorbes, des petites collections d'eau dans les villes et en les faisant déssécher, on pourra tuer un grand nombre de mollusques.

On pourra favoriser l'élevage des canards, grand mangeurs de mollusques, ou utiliser les procédés chimiques (chaux, etc.).

On pourra se servir d' « animaux pièges » pour égarer et détruire les cercaires (cf. p. 323), ou employer contre ces dernières les substances chimiques dont il a déjà été fait mention (p. 324).

Enfin et surtout il faudrait, puisqu'il est démontré que l'homme est le seul hôte du *S. Mansoni* et que ses déjections seules peuvent contaminer les mollusques, par une active propagande et des mesures d'hygiène, éviter la dissémination des déjections.

III. — BILHARZIOSE ARTÉRIOSO-VEINEUSE

Cette maladie, caractérisée par une hypermégalie hépatique et splénique et des troubles dysentériformes, est due à la présence dans les vaisseaux sanguins, artères et veines, du *Schistosoma japonicum* Katsurada, 1904, dont les œufs accumulés dans les organes provoquent les symptômes signalés ci-dessous.

Cette affection est souvent étudiée dans les ouvrages, sous les noms de **bilharziose sino-japonaise** et de **maladie de Katayama**, du nom d'une localité japonaise où la maladie est très fréquente chez l'homme et chez les animaux.

C'est en 1888 que Majima, de Tokyo, découvrit des œufs d'un parasite nouveau dans une cirrhose particulière du foie bien connue des médecins japonais. En 1904, Katsurada reconnut que les œufs trouvés dans les selles des malades sont bien ceux d'un trématode, car ils renferment un miracidium voisin de celui du *Schistosoma hæmatobium*. Il ne trouva pas la forme

1. Indication transmise par le Dr H. Cabre, de la Basse-Terre (Guadeloupe).

adulte à l'autopsie d'un malade, mais il fut assez heureux pour la trouver dans les vaisseaux sanguins de deux chats de la zone endémique.

Quelques mois plus tard, Catto trouva l'animal adulte et les œufs chez un Chinois, mort du choléra à Singapour.

Cette bilharziose existe en diverses provinces du Japon (Bingo, Yamanoshi, Hiroshima, Saga, etc.), où elle est connue cliniquement depuis longtemps; en Chine, dans les provinces du Fo-Kien (Catto), du Hounan (Logan); aux îles Philippines, où elle a été signalée deux fois (Wolley, Phalen et Nichols). La maladie se rencontre généralement dans les pays bas inondés, jamais dans les régions élevées ou montagneuses.

Étiologie. — Le ver qui détermine cette maladie est le *Schistosoma japonicum*, qui diffère de deux autres espèces parasites de l'homme par sa taille un peu plus petite et la nature de ses téguments. Comme toutes les bilharzies, ce ver se distingue des autres trématodes, qui sont hermaphrodites, par l'existence d'animaux mâles et d'animaux femelles ainsi que par l'existence d'un tube digestif dont les deux branches se soudent en arrière du corps en une branche unique, par des œufs dépourvus de clapet et l'absence du canal de Laurer.

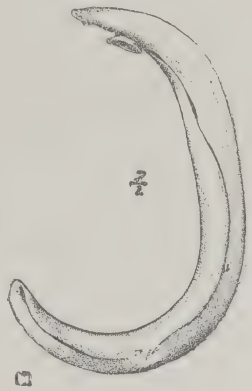


Fig. 13. — *Schistosoma japonicum* mâle grossi 7 fois. D'après Manson.

Le **mâle** (fig. 13) mesure de 9 à 12 millimètres de long sur 0,5 à 1 millimètre de large, suivant qu'il est enroulé ou étalé; il possède 6 à 8 lobes testiculaires. La **femelle** mesure 12 à 15 millimètres de long sur 0 m. 3 de large.

Les ventouses dans les deux sexes et la face ventrale du mâle sont pourvus de petits spicules, le reste des téguments est lisse. La femelle pond des **œufs** longs de 60 à 75 μ, larges de 45 à 55 μ, pourvus d'un éperon obtus très petit passant généralement inaperçu.

Dans la pratique, on peut considérer ces œufs comme dépourvus d'éperon, ce qui permet de les distinguer facilement de ceux des autres espèces parasites de l'homme. Ces œufs renferment un embryon *miracidium* tout formé au moment de la ponte.

Ce ver vit dans le système veineux et le système artériel de l'homme, du bétail, de *Bossinicus*, du cheval, de la chèvre, des porcs, des chats et des chiens dans les conditions naturelles, et chez les singes, lapins, cobayes, rats et souris dans les conditions expérimentales (Katsurada, Fujinami, Narabayashi, Yokogawa, etc.).

Les œufs sont pondus dans les vaisseaux sanguins et beaucoup d'entre eux restent dans les organes et les tissus où ils sont destinés à périr et à se calcifier. Seuls ceux qui atteignent la paroi de l'intestin ont des chances de pouvoir être rejetés à l'extérieur et de poursuivre leur évolution.

Ce trématode peut se trouver en grand nombre chez l'homme. Plus de 20 000 exemplaires ont pu être récoltés chez un cheval infesté expérimentalement (A. Fujinami).

E. Brumpt.

On ne connaît pas exactement la longévité du *S. japonicum* chez l'homme, mais chez le cheval on estime qu'il ne vit guère plus de 270 jours. Cette longévité varie suivant les hôtes et les organes infestés (Narabayashi, 1916).

Ce trématode renferme des ferments, notamment une diastase et un corps protéique voisin de la trypsine qui digère l'albumine en milieu alcalin. La méthode optique d'Abderhalden ne permet pas de mettre en évidence les ferments dans le sang des animaux infestés. Sueyasu, en 1916, a obtenu la fixation du complément en utilisant le sérum d'animaux guéris.

L'**évolution** (fig. 4, page 317) de ce ver est bien connue depuis les travaux de Miyairi et de Suzuki, en 1913. Les découvertes de ces auteurs ont été le point de départ des travaux de contrôle de Leiper et Atkinson (1914) et ont ensuite permis à Leiper de découvrir, en Égypte, le cycle évolutif de deux autres espèces de bilharzies parasites de l'homme : *S. hæmatobium* et *S. Mansoni*. Les œufs du *S. japonicum*, éliminés dans le tube digestif, gagnent le milieu extérieur. L'éclosion a lieu quand les selles sont diluées dans l'eau, le miracidium est alors mis en liberté. Cette éclosion se produit parfois dans l'intestin de l'hôte et l'embryon peut être pris pour un infusoire cilié. Les œufs peuvent rester vivants pendant 10 jours dans des selles solides (Leiper et Atkinson).

C'est en partant de déjections de moutons parasités que Miyairi et Suzuki, en 1913, ont constaté que les miracidium nageant librement dans l'eau sont attirés par un petit mollusque brun, très répandu au Japon, le *Blandfordia japonica* (Adams 1861) (= *Katayama nosophora* Robson, 1915). Ce mollusque (5, 4, fig. 4) exerce une attraction intense sur les miracidiums qui en quelques minutes se fixent sur la tête et le pied du mollusque qu'ils irritent fortement. Parmi les centaines d'embryons fixés, un seul, rarement deux, ainsi qu'il semble résulter des études de Tanabe et de Yokogawa, évoluent complètement.

Le miracidium se transforme en *Sporocyste*, lequel donne environ cinquante *Sporocystes fils* cylindriques dans lesquels les *cercaires* sont disposées sur une file. Ce cycle s'effectue chez le mollusque en 3 semaines. Toutes les cercaires d'un même sporocyste sont du même sexe, et, comme le plus souvent un seul sporocyste primitif se développe chez un mollusque, on observe dans les infestations expérimentales, par une seule *Blandfordia*, des bilharzies d'un seul sexe (Tanabe, Yokogawa).

Les cercaires de la bilharzie japonaise diffèrent peu de celles des autres bilharzies, il est cependant possible de les différencier (Leiper, Cort) : elles sont dépourvues de bulbe pharyngien, présentent une queue bifide (furcocercaires); le corps mesure une longueur totale de 550 μ et peut être vu à l'œil nu. Ces cercaires sont éliminées par les *Blandfordia*, dans les mares et les canaux, au printemps, en été et en automne. Il est probable que les cercaires non éliminées en automne attendent dans le mollusque jusqu'au printemps suivant.

Ces cercaires meurent rapidement si elles ne rencontrent pas un hôte favorable. Narabayashi a constaté qu'elle fuient la lumière et qu'elles ne peuvent vivre au-dessus de 50° ou au-dessous de 2°. Elles meurent rapidement dans le suc gastrique artificiel, dans l'eau salée à 10 pour 100; elles

succombent en une demi-heure dans l'eau de chaux à 1 pour 1000. On peut facilement étudier leur structure à frais et en s'aidant des colorations vitales au brun de Bismarck et au rouge neutre. Elles pénètrent activement à travers la peau dès que la température de l'eau atteint 20° C.

Ces cercaires sont très ubiquistes et traversent la peau de l'homme et d'une foule d'animaux sensibles et même réfractaires comme les canards et les grenouilles ; chez ces derniers animaux elles n'atteignent pas le système porte. Elles peuvent même pénétrer dans des fragments de peau de rat, de souris, de poulet (Fujinami et Sueyasu, 1917). Trois jours après l'infestation par la voie cutanée on peut trouver des parasites de 150 μ dans le système porte. On peut reconnaître le sexe dès que les animaux mesurent de 500 à 1000 μ.

Les animaux s'accouplent vers le 20e jour et les femelles pondent des œufs vers la troisième semaine.

Après avoir traversé la peau des animaux de laboratoire, les cercaires, qui ont perdu leur queue, suivent la voie veineuse, traversent les poumons et, par la grande circulation, arrivent finalement dans les vaisseaux où elles deviennent adultes (Miyagawa). D'après Narabayashi (1916), ce cycle est exceptionnel. Les cercaires, jetées dans les poumons par les artères pulmonaires, quittent ces organes et cheminent par le médiastin postérieur jusqu'au foie et aux divers vaisseaux où elles se fixent.

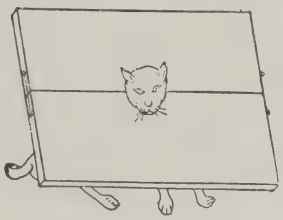


Fig. 14. — Cangue pour infecter les animaux avec les cercaires du *S. japonicum*. D'après Katsurada et Hashegawa (*in* Langeron).

La voie lymphatique est peu favorable, car les cercaires sont détruites dans les ganglions.

Le cycle évolutif bien connu de ce parasite nous permet de comprendre toutes les **conditions étiologiques générales** et **individuelles**, qui favorisent le développement de cette maladie saisonnière qui se contracte du printemps à l'automne (Katsurada). Les cercaires vivent dans l'eau, s'attaquent aux gens qui se baignent et en particulier à ceux qui travaillent dans les rizières et les canaux d'irrigation où abondent les mollusques spécifiques et les déjections de l'homme ou des animaux domestiques. La contamination peut se faire à n'importe quel âge, et, si dans les régions endémiques les enfants et les jeunes animaux domestiques sont plus infectés que les adultes, cela tient à une immunité active acquise par ces derniers (Fujinami, 1917). L'homme est plus souvent infecté que la femme parce que, par son travail, il est plus exposé qu'elle à la contamination.

L'infection peut être congénitale, Narabayushi a observé des œufs de *Schistosoma japonicum* dans les selles de 3 enfants nouveau-nés dont les mères avaient travaillé pendant leur grossesse dans les rizières contaminées. L'infection du fœtus s'observe également chez les animaux tels que le chien et le cobaye (Fujinami et Makansura, Narabayashi).

Pathogénie et anatomie pathologique. — Les vers adultes vivent indifféremment dans les veines et dans les artères ; la présence d'œufs dans les ganglions lymphatiques permet de penser que des femelles fécondées

erratiques peuvent vivre parfois dans les vaisseaux lymphatiques. La distribution des œufs dans les organes est très variable suivant les localisations du parasite. Les organes macroscopiquement et microscopiquement les plus altérés sont le foie, l'intestin et la séreuse péritonéale.

A l'autopsie on constate, sur le cadavre, des signes de péritonite chronique avec ascite; le mésentère et les franges épiploïques sont épaissis et

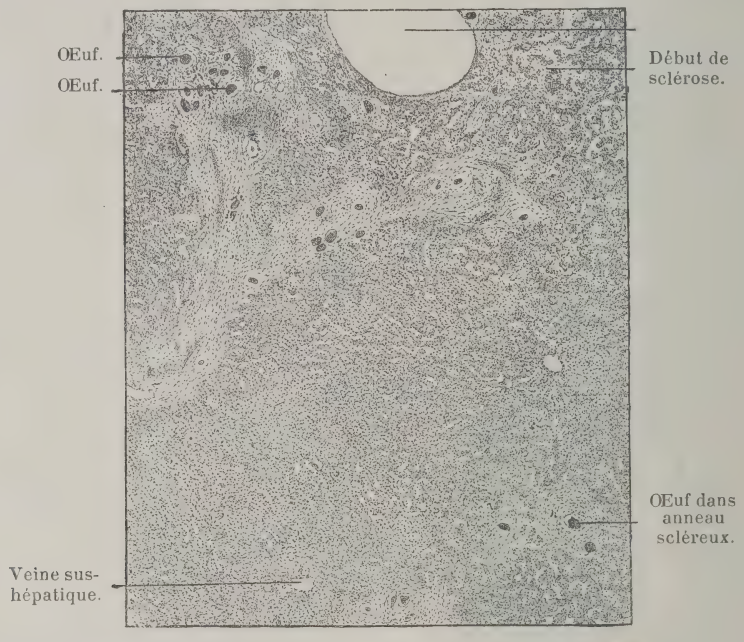


Fig. 15. — Coupe de foie humain. *Original.*

parfois adhérents; la cavité du petit bassin est parfois envahie par du tissu fibreux.

Le foie, cirrhotique, entouré d'une capsule épaissie, est souvent volumineux, parfois légèrement atrophié.

La lésion histologique des organes a été étudiée par Miura, Katsurada, Brumpt, Letulle et Nattan-Larrier. Ces lésions sont dues surtout aux œufs embolisés dans les organes, très rarement aux vers adultes. La capsule du foie très épaissie renferme des œufs en assez grand nombre. Le parenchyme hépatique présente des nodules parasitaires limités par un anneau scléreux et surtout une cirrhose très étendue périportale. Des travées fibreuses longues, minces, irrégulières, plus ou moins bourrées d'œufs, réunissent les divers espaces portes entre eux et prennent la place du tissu hépatique. Les grosses veines portes présentent parfois de l'endophlébite.

Les **lésions intestinales** sont relativement peu importantes, malgré le grand nombre d'œufs qu'on y observe. En certains points, la couche glandulaire est détruite et laisse tomber, dans la lumière de l'intestin, les œufs accumulés dans le chorion; dans d'autres points, les culs-de-sac glandulaires

sont kystiques. On n'observe pas dans la sous-muqueuse les curieuses altérations d'endophlébite décrites par Letulle dans la bilharziose intestinale à *S. Mansoni*. Les couches musculeuses longitudinales et transversales renferment des œufs en assez grand nombre, mais beaucoup moins que la sous-muqueuse. La séreuse péritonéale et la couche cellulaire péritonéo-intestinale renferment beaucoup d'œufs par endroits sans aucune lésion veineuse. On observe très rarement des fibro-adénomes du rectum (Kanamori).

Les **autres organes** sont parfois altérés. La rate est surtout hypertrophiée et pigmentée ; le pancréas, les ganglions lymphatiques sont sclérosés. Parfois les œufs peuvent s'accumuler dans le poumon et dans le cerveau et produire des troubles plus ou moins graves.

L'examen du *sang* peut mettre en évidence une éosinophilie variant de 14 à 60 pour 100 pendant la durée de la maladie.

Quant les cercaires pénètrent dans la peau, elles produisent le plus souvent un simple point rouge mais parfois aussi une papule ou une pustule. Au point de vue histologique, on observe une infiltration cellulaire de l'épiderme, un léger œdème, une dilatation des vaisseaux et de petites hémorragies. Les vaisseaux sont entourés d'une légère infiltration de leucocytes neutrophiles et éosinophiles (Narabayashi.)

Symptomatologie. — La pénétration massive des cercaires à travers les téguments de l'homme produit un prurit assez intense qui est bientôt suivi de lésions cutanées connues dans la région endémique sous le nom de « kabure » (expériences auto-personnelles de Narabayashi).

Cette affection cutanée est provoquée par le passage des larves et aussi par leur action toxique bien que jusqu'à ce jour on n'ait pu isoler de toxine du corps des cercaires. A la suite de cette infection le malade présente un état fébrile à type généralement intermittent, la chute de température s'accompagnant de transpiration comme dans certaines formes de paludisme.

Cette période fébrile, qui dure de 5 à 6 semaines, s'accompagne souvent d'œdèmes passagers, d'urticaire, de douleurs épigastriques, de diarrhée ou de constipation, d'un certain degré de dépression mentale, enfin d'une éosinophilie marquée de 14 à 60 pour 100.

La seconde période est caractérisée par l'hypertrophie hépatique et splénique. Le malade anémié, maigrit, présente de faibles élévations de température et des troubles dysentériformes avec ténesme ou simplement des crises de diarrhée ou de constipation. Les œufs des parasites se rencontrent facilement dans les selles. Enfin, si l'infestation initiale a été intense, ou si le malade n'a pas acquis l'immunité, l'infection progresse, la cirrhose du foie évolue et s'accompagne d'ascite, d'œdèmes des extrémités, d'anémie, de troubles intestinaux, le malade cachectisé meurt dans le marasme après une infection ayant débuté trois ou quatre ans plus tôt.

Nous avons vu que la maladie typique est caractérisée par l'hypertrophie douloureuse du foie et de la rate, accompagnée d'ascite et de troubles dysentériformes. On peut, avec Houghton, reconnaître un certain nombre de

variétés dues aux localisations des vers ou de leurs œufs dans l'organisme. On peut observer une **forme splénique** avec ou sans dysenterie, une **forme cérébrale**, une **forme fébrile** accompagnée d'urticaire et d'éosinophilie, une forme caractérisée surtout par l'éosinophilie, enfin des **formes latentes**, sans aucun symptôme clinique, montrant des œufs dans les déjections.

Dans un cas cérébral, observé par Tsunoda et Shimamura, le malade avait présenté d'abord des troubles de la parole, de la céphalalgie, des troubles mentaux et des tremblements des extrémités supérieures et inférieures, puis plus tard des vertiges et deux ou trois accès d'épilepsie jaksonienne par jour, enfin de l'hémiplégie droite.

Il n'existe pas de forme urinaire.

Le **pronostic** de cette affection est très variable suivant les cas. Dans les formes typiques, la mortalité due directement aux parasites serait de 10 pour 100, mais, en ajoutant à ce chiffre les cas de mort causés indirectement par les bilharzioses qui aggravent certaines affections, le chiffre serait probablement plus élevé (Katsurada, Castellani et Chalmers).

D'autre part, les infections intenses contractées dans le jeune âge nuisent au développement physique des individus.

Diagnostic. — Pendant la période fébrile initiale, une forte éosinophilie de 14 à 60 pour 100 survenant chez des malades habitant les zones endémiques pourra orienter le diagnostic; celui-ci ne pourra être définitivement établi que par l'examen microscopique des selles.

Les œufs du *S. japonicum* sont faciles à reconnaître : ils sont pourvus d'un éperon latéral très court, généralement placé de telle façon qu'il est le plus souvent invisible; ils renferment un embryon cilié.

On peut encore faire le diagnostic, dans les cas ou les examens de selles sont négatifs, par la recherche de la réaction de Bordet, en se servant comme antigène d'extraits alcooliques de vers adultes.

Sans le secours du microscope, le diagnostic est très difficile, car la maladie simule une foule d'affections fébriles, hépatiques, spléniques, sanguines communes dans les pays chauds.

Traitement. — Il est probable que le traitement par le tartre stibié donnera dans cette maladie les mêmes résultats que dans les autres bilharzioses (p. 322).

Prophylaxie. — Nous avons vu que le mollusque nommé *Blandfordia japonica* (Adams, 1861) élimine, du printemps à l'automne, des cercaires qui infestent indifféremment l'homme et les animaux domestiques qui, à leur tour, rejettent des œufs embryonnés infectieux pour les mollusques. Tous nos efforts vont se borner à essayer de rompre ce cycle dans les conditions les plus économiques.

Blandfordia japonica (3,4, fig. 4) est un petit mollusque operculé, brun, long de 6 à 9 millimètres sur 2,5 à 3,4 millimètres de large et présentant 8 à 8 tours et demi de spire. Chez les exemplaires âgés la pointe est émoussée et il manque 2 ou 3 tours. Il appartient comme les *Melania* à la

famille des Mélanidés. La chair du mollusque est gris ardoisé. On observe de grandes variations de forme et de taille.

Cet animal vit en grande quantité dans la mousse humide et l'herbe qui croît sur le bords des canaux d'irrigation ainsi que dans les rizières. Quand le niveau des eaux baisse, *Blandfordia japonica* rentre son corps dans sa coquille qu'il obture avec son opercule. Dans ces conditions, le mollusque peut vivre longtemps. C'est ainsi que le professeur Fujinami de Kyoto a pu en expédier à sec, dans une boîte, au professeur C. A. Kofoid en Californie. Après cinq semaines de séjour hors de l'eau, 85 pour 100 des mollusques sont vivants (W. W. Cort.).

Il est probable que dans la nature cette résistance est encore plus grande.

Ce mollusque se reproduit une seule fois par an, à la fin du printemps ou au début de l'été.

L'infestation expérimentale avec les miracidiums semble réussir dans 100 pour 100 des cas. Dans la nature, on observe 3 à 4 pour 100 de mollusques infestés, mais ce nombre peut être plus élevé et semble proportionnel à la fréquence de la maladie, soit chez l'homme, soit chez les animaux domestiques agissant comme réservoirs de virus.

Ces quelques données biologiques nous montrent que la lutte contre les Blandfordies n'est pas aisée. L'agent destructeur le plus économique et en même temps le plus utile pour l'agriculture est la chaux vive. Cette substance, en solution à 1 pour 1000 tue les cercaires en 30 minutes. Il est difficile d'empêcher les déjections de l'homme ou des animaux de contaminer l'eau des canaux où abondent les mollusques.

Les cercaires infestantes pénétrant par la peau ou avec l'eau de boisson, il faudra éviter le contact des eaux souillées, ce qui n'est pas toujours aisé durant les travaux agricoles, et boire de l'eau filtrée ou stérilisée par des procédés chimiques.

Comme une première atteinte semble conférer l'immunité, peut-être pourra-t-on arriver à préserver les individus exposés à la contamination, en les vaccinant avec des extraits de vers ou en provoquant une faible infestation naturelle. Chez l'animal, des essais d'immunisation avec le sérum d'animaux guéris ont donné des résultats négatifs (Narabayashi).

* * *

Nous avons vu, dans les chapitres qui précèdent, que dans ces dernières années (1910-1917), le mystère qui enveloppait l'étiologie des bilharzioses a été éclairci. Nous connaissons le cycle évolutif des parasites et nous devons essayer de l'atteindre à son point le plus vulnérable. Le tout est de savoir si la lutte que nous voulons engager est possible et si les résultats économiques que nous en tirerons justifieront les dépenses qu'il nous faudra faire. Quoi qu'il en soit un vaste champ d'études fécondes s'ouvre devant les naturalistes. Quand ils nous auront fait connaître la biologie précise, les coutumes, les ennemis naturels des miracidiums, des cercaires, des mollusques, nous pourrons entrer dans la voie des réalisations et résoudre scientifiquement les problèmes médico-économiques posés par les redoutables bilharzioses.

E. Brumpt.

LE CANCER

Par

Gustave ROUSSY et Maurice WOLF

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hospice Paul-Brousse.

Chef adjoint de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ancien chef des travaux d'anatomie pathologique à Strasbourg.

Le mot *Cancer* (1) se retrouve dans les plus vieux textes de la Médecine. Pris au sens étymologique (cancer = crabe ou écrevisse), il servait à désigner les tumeurs que les anciens comparaient à un crustacé multipode, avec sa masse centrale, le nodule tumoral, et ses arborisations périphériques, les traînées lymphatiques irradiant dans les tissus environnants.

Peut-être aussi le mot *cancer*, pris dans un autre sens, s'appliquait-il à une maladie dont les douleurs rongeantes pouvaient être comparées au pincement du crabe ou de l'écrevisse.

Qu'entend-on aujourd'hui par cancer, ou plus exactement que doit-on comprendre sous cette appellation?

La réponse à cette question n'est point aisée et l'on en est presque à dire aujourd'hui, avec les auteurs du siècle dernier, que « le cancer est aussi difficile à définir qu'à guérir ».

Une bonne définition nosographique, en effet, doit être avant tout pathogénique; on comprendra donc qu'il soit difficile de fixer d'une façon précise les limites du cadre d'une maladie comme le cancer dont la cause nous est encore totalement inconnue.

Ces réserves faites, et à défaut d'une définition, nous allons essayer, au début de cet article, de préciser ce que l'on doit comprendre aujourd'hui sous le nom de *Cancer*. Nous verrons ensuite quelle est la place qu'il faut lui attribuer, du moins provisoirement, dans le cadre nosographique.

Le sens donné au mot, *cancer*, a varié suivant les époques et varie encore suivant les pays. Il suffit, en effet, de parcourir les grandes étapes de l'histoire de la médecine pour se rendre compte des nombreuses fluctuations dont ont été l'objet les conceptions sur les tumeurs. Adoptée sans conteste jusqu'au XVIII^e^ siècle l'appellation de cancer ne résiste pas aux premières tentatives de classification des tumeurs qui, avec Laennec et Lebert, prennent pour base l'anatomie pathologique. Elle revient en honneur au milieu du XIX^e^ siècle avec les chirurgiens qui, au nom de la clinique, désignent sous le terme de cancer, toutes les tumeurs malignes, toutes celles qui progressent, qui récidivent et qui tuent.

Puis, sous l'influence des fondateurs de l'histologie pathologique, de

1. En latin *cancer*, en grec καρκινός.

Virchow notamment, l'École allemande crée le mot de *carcinome* qui s'applique aux tumeurs à structure alvéolaire. En France, Cornil et ses élèves adoptent ce terme et rejettent entièrement celui de cancer comme étant trop vaste, trop imprécis et trop général.

« Les mots de cancer, de tumeurs cancéreuses, de vice cancéreux — dit Cornil dans son article du Dictionnaire Dechambre — n'ont plus aujourd'hui une signification scientifique définie et n'ont de valeur qu'au point de vue de l'histoire médicale et de la critique historique. C'est uniquement sous ce rapport que nous les envisagerons, en nous bornant à renvoyer le lecteur aux mots où ils trouveront la description de chacune des tumeurs confondues sous le nom de cancer jusque dans ces dernières années. »

Enfin, par un de ces remous fréquents dans l'histoire des sciences biologiques, le mot Cancer reprend à nouveau droit de cité au cours de ces vingt dernières années, non seulement en France, mais aussi à l'Étranger.

Des associations, des sociétés, des ligues pour l'étude du cancer se fondent dans tous les pays; on y entreprend la *Lutte anticancéreuse*, on crée des *Hôpitaux pour les cancéreux*, des *Instituts pour le cancer*; partout on s'attaque au *Problème du cancer*.

Le mot *cancer* a donc résisté à toutes les critiques; consacré par l'usage, il a acquis dans la nomenclature médicale une place qu'on ne peut plus lui discuter.

Sous le nom de *Cancer* nous grouperons donc une, ou plutôt des maladies communes à l'homme et aux animaux, maladies qui n'entrent pas dans le cadre des maladies infectieuses ou parasitaires connues, dont nous connaissons les caractères objectifs et évolutifs, mais dont nous ignorons complètement la cause.

C'est la conception généralement admise en France sur le cancer tandis qu'à l'étranger, son cadre est plus restreint. En Angleterre, en Amérique, en Allemagne et dans la plupart des pays inféodés à l'école anatomo-pathologique allemande, le mot *cancer* est aujourd'hui synonyme de *carcinome* et ne comprend que les tumeurs épithéliales. Les sarcomes se trouvent ainsi éliminés du cadre du cancer, et pourtant il y a lieu de remarquer que dans les laboratoires comme dans les hôpitaux, les auteurs étrangers continuent à se servir de l'appellation générale de cancer (*Journal of Cancer Research*; — *Zeitschrift für Krebsforschung*) pour désigner toutes les tumeurs malignes.

Une telle discordance dans l'interprétation des termes employés dans les différents pays est pour le moins fâcheuse et de nature à créer des confusions regrettables dans les discussions internationales; aussi serait-il désirable de voir un jour s'unifier à ce propos le vocabulaire scientifique international.

Nous pensons qu'à cause même de son imprécision, le terme de *cancer* mérite de conserver dans la nomenclature médicale la place que lui a consacrée l'usage depuis les temps les plus reculés, place que n'ont pas réussi à lui enlever les attaques qu'il a subies au cours des siècles derniers. A l'appui de cette façon de voir, il y a d'autres raisons péremptoires qu'il nous faut souligner. En effet, le problème du cancer dépasse aujourd'hui de beau-

coup le cadre des sciences purement morphologiques dans lequel il fut trop longtemps enserré, pour venir confiner de plus en plus au domaine de la biologie générale. Les acquisitions récentes de la biochimie et de la biophysique, le bouleversement apporté à ces sciences par la découverte des corps radioactifs et par celle des colloïdes marquent sur la route de l'évolution scientifique médicale une étape aussi importante que fut celle de la microbiologie au début du XIX^e^ siècle.

Nul doute que l'étude des tumeurs ne soit influencée par cette nouvelle orientation scientifique dont elle subit déjà les contre-coups. Venant de directions différentes converger en un point central, les données de la physique, de la chimie, de la bactériologie et de l'anatomo-pathologie concourent peu à peu à jeter les bases d'une nouvelle science, celle de la « *Cancérologie* ».

C'est dans cet esprit que nous chercherons à exposer ici, en nous adressant aux médecins comme à tous ceux qu'intéressent les sciences médicales, le vaste problème du cancer, tel qu'il se pose devant nous aujourd'hui.

Il reste entendu que nous comprendrons sous ce terme *toutes les tumeurs malignes, sarcomes comme épithéliomes*, c'est-à-dire *les néoformations qui n'ont pas la structure des processus inflammatoires ou parasitaires connus, qui ont tendance à persister et à s'accroître, qui sont douées de propriétés envahissantes et destructives, qui font des métastases, qui récidivent après ablation, qui tuent par cachexie, et qui sont inoculables en série dans une même espèce animale.*

Cette définition forcément imprécise et incomplète n'est, répétons-le, que toute provisoire.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

I

L'HISTOIRE DU CANCER

Nous n'avons pas l'intention de retracer ici l'historique complet du Cancer; cela reviendrait à faire l'histoire même de la Médecine.

Ce que nous voudrions tenter, c'est de parcourir à grands traits les principales étapes de l'histoire du cancer, en faisant abstraction des travaux isolés pour ne considérer que les conceptions et les idées générales qui se sont fait jour au cours des siècles. A la revue analytique des faits, nous opposerons donc la revue synthétique des idées directrices de la médecine elle-même. Et, puisque la médecine puise tour à tour ses doctrines et ses impulsions dans l'étude des humeurs, dans l'anatomie générale, dans l'histologie tissulaire, dans la bactériologie, et qu'elle en arrive enfin aux conceptions étendues d'une biologie qui tire ses enseignements de toutes les formes de la vie, nous étudierons l'évolution même du cancer à travers les grandes étapes de la pensée médicale.

I. — Période métaphysique et humorale.

La période humorale représente la doctrine de toutes les écoles antiques, celles de la Grèce ancienne comme de ses filiales latines; les Ecoles arabes plus récentes, et tout naturellement aussi celles du Moyen Age et de la Renaissance, n'eurent d'autre inspirateur et d'autre guide que la pensée grecque qui domina jusqu'au XVIII^e^ siècle.

C'est à Hippocrate, le grand médecin de l'Antiquité grecque, que l'on doit la création du terme (καρκινός ou καρκινῶμα), pour désigner les tumeurs malignes non guérissables. Hippocrate distinguait déjà les sarcomes, tumeurs dures, des cancers tumeurs molles, dont il rapporte de nombreux exemples, surtout chez la femme.

Les Romains qui, plus tard, adoptèrent des Grecs la culture scientifique eurent deux médecins célèbres dont nous connaissons plusieurs travaux sur le cancer. Celse, médecin de cour des premiers empereurs romains, étudia particulièrement le cancer du sein qu'il traitait en faisant l'extirpation de la glande avec ligature des vaisseaux. Galien, médecin de cour de la deuxième moitié du II^e^ siècle après Jésus-Christ, eut le mérite de reprendre et d'élargir considérablement les doctrines d'Hippocrate. On connaissait à cette époque trois sortes de tumeurs : les *tumeurs suivant la nature* (matrice en grossesse, sein à la puberté), les *tumeurs dépassant la nature* (régénération hypertrophique comme par exemple le cal osseux), et les *tumeurs contre nature*, c'est-à-dire les néoplasmes ou tumeurs humorales. Ces dernières pouvaient être bénignes comme le squirrhe, ou malignes comme le cancer. C'est en effet à l' « atra bilis, à cette bile noire qui ne bouillonne pas », que sont attribués tous les maux du cancer. Galien traitait ces tumeurs par le régime, l'onguent et le bistouri.

Les idées d'Hippocrate et de Galien, fort peu modifiées par leurs successeurs, passèrent en Asie Mineure à la fin de l'Empire romain, aussi les retrouvons-nous chez les Arabes au cours du premier millénaire. Abenzoar et Abicenne sont à cette époque les deux médecins dont la science fut apportée en Europe pour y dominer pendant tout le Moyen Age. Le « Canon Médical » et le « Livre Theissir » sont restés des documents classiques de la médecine jusqu'à l'époque de la Renaissance. On y retrouve notamment les premiers préceptes thérapeutiques du traitement arsenical du cancer, les principes du traitement chirurgical des tumeurs par le fer rouge, le traitement du cancer de l'œsophage par une sonde, dans les cas de rétrécissement, et par le lavement nutritif, dans les cas d'imperméabilité complète.

Mais l'hégémonie toute puissante de l'Eglise au Moyen Age, la méfiance qu'elle témoignait à l'égard des sciences ont gravement compromis les progrès de la médecine à cette époque. Peu à peu, il se fit une réaction contre cette tendance, réaction qui, il est intéressant de le remarquer, prit naissance au sein même de la vie monacale. Aussi, à l'époque de la *pré-Renaissance*, voyons-nous les moines et leurs élèves quitter le cloître pour aller enseigner en des lieux libres. C'est alors que naquirent l'Ecole de Salerne, puis les grandes Ecoles françaises de Montpellier, de Paris et d'Avignon où des médecins venus des Ecoles d'Italie enseignèrent les doctrines inspirées et renouvelées de celles des Arabes.

De Salerne sortirent Vesal, le Guido, Falopio, Aquapendente auxquels nous devons un ensemble de travaux qui aboutirent notamment à la connaissance des caractères anatomo-pathologiques du cancer. L'origine cutanée ou interne du cancer, le diagnostic des tumeurs bénignes ou malignes, les principes thérapeutiques et leurs résultats par le traitement arsenical, l'intervention chirurgicale, l'extirpation partielle ou totale de l'organe avec les ganglions correspondants, sont l'œuvre de cette école.

Avec la *Renaissance* s'accentue la réaction contre l'empreinte religieuse qui avait pénétré la science. A cette tendance correspond en France la création du Collège de France (1550), et c'est Ambroise Paré et Guillemot qui illustrent cette période de notre histoire médicale. Paré fut le premier auteur qui écrivit en langue française, alors que jusqu'ici, tous les ouvrages paraissaient en latin ; il fit œuvre utile en élargissant les indications opératoires dans les cas de cancer et son élève Guillemot a laissé de nombreuses observations de cancers considérés comme guéris après opération.

L'esprit nouveau engendré par la Renaissance devait amener un bouleversement complet dans les sciences médicales. Les idées philosophiques qui se firent jour à cette époque allaient bien vite influencer les conceptions scientifiques alors en cours et faire abandonner les vieilles théories galéno-hippocratiques des humeurs pour les remplacer par les théories physiques ou chimiques. C'est Théophraste Paracelse qui, au début du XVI^e^ siècle, fut le protagoniste de cette tendance naturaliste. Ce n'est plus, selon lui, l'atrabile qui est en cause, mais un sel minéral, contenu dans le sang, qui cherche une voie pour s'échapper et détermine des tumeurs, là où il peut s'évacuer. Ce ne sont là que les prémices d'une tendance qui bientôt trou-

vera dans les doctrines de Bacon et de Descartes des bases plus scientifiques.

Bacon (1560-1628) montra l'importance de l'observation rigoureuse et de la méthode comparative et inductive tirée de l'ensemble des faits. Descartes (1596-1650) reportant ses conceptions mathématiques à l'étude des faits objectifs appliqua les théories physiques et chimiques à la physiologie et à la pathologie générale, et bientôt la tendance cartésienne trouva dans une série de découvertes (découverte du chyle par Assillie 1622, de la circulation sanguine par Harvey, 1628, des vaisseaux lymphatiques par Claes, 1652, des globules rouges par Malpighi 1661), un appui à ses nouvelles conceptions. La bile noire de Galien n'était qu'une vue de l'esprit et c'est la lymphe qui, extravasée, coagulée, provoquait et subissait des transformations physico-chimiques, qui sont l'élément constitutif d'une tumeur. On voit dans cette conception apparaître le fond même de la doctrine cartésienne, physico-mathématique, qui régnera en maîtresse près de 150 ans sous le nom « d'iatro-physique » et « d'iatro-chimique ». Les noms les plus connus de la Médecine et de la Chirurgie s'attachent à cette école de la théorie lymphatique du cancer. Lapeyronie, Quesnay, Jean-Louis Petit, Antoine Louis et avec eux l'Académie de chirurgie parlent de la lymphe altérée, de la nécessité de l'enlever, comme de la nécessité d'extirper les glandes lymphatiques.

De cette époque, date la prépondérance de la Médecine française qui avait repris le flambeau de la main des Italiens; trois siècles durant elle devait être seule à le porter et à éclairer le monde scientifique d'une foule d'idées aussi ingénieuses que hardies.

La première attaque contre la doctrine cartésienne vint à nouveau d'Italie et fut lancée vers 1750 par Morgagni, à l'appui des premiers documents recueillis à l'autopsie, et soutenue en France par Lieutaud. Morgagni découvre un grand nombre de tumeurs dont il précise les caractères et l'évolution, et il oppose à la conception de la lymphe coagulable celle des dégénérescences cancéreuses des organes. Les idées nouvelles de l'Ecole italienne furent reprises par l'Académie de Lyon qui ne s'était jamais complètement ralliée à la théorie cartésienne adoptée par Paris et Montpellier. En 1763, cette Académie mit au concours une étude sur les causes, la nature et le traitement du Cancer. Bernard Peyrilhe, âgé alors de 28 ans, remporta le prix. Son mémoire mérite d'être signalé à plus d'un titre puisqu'il s'étaye non seulement sur des observations cliniques et anatomiques, mais encore sur les premiers éléments tirés de l'expérimentation en matière de cancer.

Peyrilhe a divisé son travail en quatre parties. Dans la première, il recherche la nature et la cause du processus cancéreux et soutient pour la première fois l'identité anatomo-pathologique de toutes les tumeurs malignes qui ont leur siège dans les glandes et dans tout organe « pourvu d'un tissu cellulaire ». Il veut bien admettre que la lymphe peut être la cause d'une tumeur, mais il soutient que la raison pour laquelle ce liquide jusqu'alors inoffensif est subitement porteur de qualités nocives, c'est l'existence d'un virus. Celui-ci se forme dans la lymphe stagnante, s'imprègne d'humidité, commence à fermenter et donne naissance à la « matière alcalescente volatile de Gaubius », qui intoxique et détruit l'organisme. La preuve de cette théorie, exposée dans la seconde partie du travail, est fournie

dans la troisième, à l'appui d'observations expérimentales et cliniques. Enfin dans la dernière partie de son mémoire, l'auteur aborde la thérapeutique et préconise l'application d'un antiseptique violent, « le gaz sylvestre » (CO^2), tiré des « cendres gravellées » ($CaCO^3$), qu'il n'a pu mettre à l'épreuve que sur des mendiants, les riches se refusant à ce traitement.

Dans les autres pays, la fin du XVIII^e siècle fut moins fructueuse en idées nouvelles sur le cancer. Tandis qu'en Allemagne persistaient les doctrines ténébreuses du Moyen Age, en Angleterre les idées de Bacon et de Descartes portèrent néanmoins leurs fruits. Pour Hunter, un des grands esprits scientifiques de cette époque, la lymphe n'est pas une humeur tissulaire obéissant à des lois physiques, mais bien une substance sécrétée par les tissus enflammés, se séparant en globules et en lymphe coagulante qui donnent naissance à des tissus nouveaux. Ces néoformations de l'organisme que Hunter classe en tumeurs molles, dures et hémorragiques sont comparables en tous points aux anciens tissus. Elles poussent, vivent et sont nourries comme eux par la circulation. Pour les combattre, il faut donc comprimer les vaisseaux nourriciers. Les travaux de Hunter eurent dans la suite une grande influence sur la médecine anglaise. Ils ont provoqué — rappelons-le ici par anticipation — une série de recherches dues à Home, Burnes, Pott et Cooper; elles aboutirent à séparer définitivement du cancer plusieurs tumeurs qui n'en étaient pas et à opposer au cancer dur, les tumeurs médullaires (encéphaloïdes de Laënnec), le squirrhe et le cancer de la houille des ramoneurs et des goudronniers. Hunter ayant montré pour la première fois les dangers sociaux du cancer, doit être considéré comme le véritable créateur de la lutte anti-cancéreuse. En 1802, les chirurgiens anglais fondèrent une Association pour l'étude du cancer et envoyèrent à tous les médecins réputés du pays un questionnaire comportant 13 points et concernant la pathologie et la thérapeutique des tumeurs malignes. Ce questionnaire resta malheureusement sans réponse et quatre ans plus tard l'Association fut dissoute, faute de résultats.

Si nous résumons l'évolution des idées sur le cancer à l'aube du XIX^e siècle, nous voyons qu'avec des différences d'interprétation assez minimes, la théorie humorale a régné en maîtresse depuis l'Ecole de Cos jusqu'aux dernières années du XVIII^e siècle. L'atrabile, théorie galléno-hippocratique d'abord en faveur, a été remplacée par la théorie cartésienne de la lymphe, modifiée par Hunter qui jeta les premières bases de la conception tissulaire, conception qui sera l'œuvre du XIX^e siècle et principalement de l'Ecole française.

II. — Période anatomique et tissulaire.

Avec le XIX^e siècle, une théorie absolument différente domine le problème du cancer et cette théorie est tout entière un effet second de l'œuvre de Bichat. Ayant créé l'Anatomie générale, normale et pathologique, ayant montré l'unité et l'individualité des tissus simples, Bichat comme son maître et ami Desault, affirme que le tissu cancéreux est aussi une unité à part et possède une individualité; qu'il ne doit pas être fait de distinction entre les cancers fermés et les cancers ouverts, mais que les uns et les autres

sont des formes diverses d'un même tissu pathologique : « toutes les tumeurs sont cellulaires; c'est leur caractère commun et elles constituent des tissus accidentels ». Il en donne une description anatomo-pathologique macroscopique qui n'a guère vieilli depuis; avec Bichat le cancer n'est plus le produit d'une humeur, c'est un tissu accidentel, mais absolument homologue et équivalent au tissu ordinaire. Sur ces données nouvelles, va travailler l'école anatomo-pathologique qui, à la suite de Corvisart, essaiera de déblayer le maquis de cette science, et Laënnec, le fondateur de la pathologie moderne, en sera le principal artisan.

Laënnec donne la première classification des tumeurs dans un travail qu'il présenta à la Faculté de Paris en décembre 1804 sous ce simple titre : « Note sur l'Anatomie pathologique ». Il distingue deux types de tumeurs : le *type homologue* est formé de tissus pathologiques qui ont leur analogie dans les tissus normaux du corps et dont il existe autant de variétés qu'il est de tissus différents dans l'organisme; le *type hétérologue* est celui dans lequel les tissus pathologiques n'ont pas de correspondance directe dans les tissus de l'organisme. Cette catégorie comprend quatre variétés : le tubercule, le squirrhe, l'encéphaloïde et la mélanose.

Laënnec montre encore que le cancer évolue en trois périodes : d'enkystement, de prolifération irrégulière sans kyste, d'infiltration dans les tissus voisins. Ces trois périodes qui font passer la tumeur de l'état de « crudité » à l'état de « ramollissement » aboutissent à l'état de « dégénération des tissus envahis, c'est-à-dire au dépôt d'une matière accidentelle dans les interstices d'un tissu naturel et à la transformation qu'elle produit peu à peu de ce tissu en une matière semblable à elle-même ». Cette conclusion sur laquelle il n'est pas besoin d'insister permet de mesurer toute l'importance de l'œuvre de Laënnec en matière de cancer. A coté de Bichat, Laënnec, il faut citer Dupuytren, qui tenta l'inoculation du cancer aux animaux en faisant pénétrer des fragments de cancer soit par voie digestive, soit par voie veineuse, sans succès d'ailleurs.

Récamier (1828) montra l'influence de la « dégénération des tissus » sur leur transformation cancéreuse; il mit en évidence l'irruption des éléments cancéreux dans les cavités vasculaires et contribua ainsi à établir le mécanisme des métastases. Nous lui devons aussi la notion de la transformation maligne des naevi pigmentaires, sous « des influences irritatives ».

Cruveilhier, un des plus brillants élèves de Bichat, établit la notion du cancer des organes, produit d'une dégénération cancéreuse d'un tissu normal. Il insiste sur l'origine irritative du cancer (syphilis) et surtout montre la valeur pathognomonique du suc cancéreux obtenu par raclage sur la coupe d'une tumeur. Cette notion qui fut pendant longtemps considérée comme fondamentale dans le diagnostic des tumeurs fut apportée, en mars 1827, à la Société Anatomique fondée l'année précédente par Cruveilhier lui-même.

Malheureusement les bases de la méthode anatomo-clinique, véritable fondement de la médecine moderne, allaient se trouver momentanément ébranlées par l'influence de Broussais et de son école. Antagoniste violent de Laënnec, Broussais, émit l'idée que le cancer était le produit de l'irri-

tation des tissus et que « toutes les inflammations peuvent produire le cancer ». Les tissus normaux n'étant donc pas capables de faire du cancer, il s'agissait de combattre les irritations et les cancers au début par des révulsifs et des saignées répétées. Broussais combat la doctrine anatomique d'un tissu cancéreux due à Bichat et à Laënnec qui, dit-il, diffère peu des grossières théories des anciens, et attribue le cancer à une accumulation de l'albumine dans les tissus sous l'influence de l'irritation.

Avec les élèves de Broussais, ces idées sont poussées encore plus loin. Andral admet que le cancer est unique et « n'indique que la terminaison commune d'altérations très différentes les unes des autres, se passant dans le tissu normal » ; il est le produit d'un trouble en rapport avec la gravité locale d'une ulcération cancéreuse, le produit organisable des lésions de sécrétion.

Lobstein, professeur d'anatomie pathologique à Strasbourg, reprend l'hypothèse de la coagulation lymphatique de Descartes et de Hunter et ramène tous les tissus de l'organisme à une origine lymphatique commune. Cette lymphe plastique est *euplastique* quand elle présente une tendance marquée à la solidification et à l'organisation, alors « la force formatrice » a fait naître par « l'homéoplasie, les tissus homologues » ; mais l'inflammation peut créer dans les tissus une molécule dysharmonique qui, telle que la molécule fœtale donnée plus tard à un organe, formera par un développement « *hétéroplastique* et *kakoplastique* » une tumeur et un cancer. Mais ce développement cancéreux ne se trouve que chez les individus prédisposés par une « diathèse générale » aux tumeurs malignes.

Que reste-t-il, quelques années après Bichat et Laënnec, de l'œuvre anatomique et tissulaire qui était venue éclairer d'un jour nouveau la question si obscure du cancer? Avec Broussais et son école — dont les idées furent défendues en Angleterre par Astley Cooper, et en Allemagne par Walther, — on était revenu à une théorie humorale. La réaction est donc complète et l'on retourne progressivement à la notion du cancer, affection diathésique.

La naissance de l'histologie va donner à la question une nouvelle orientation.

III. — Période histologique et cellulaire.

Cette période est une conséquence directe de l'usage du microscope qui devint plus courant depuis que Silligues présenta à l'Académie des Sciences le premier microscope achromatique construit par Chevalier. Les premières notions histologiques apparaissent d'abord dans les travaux de Raspail et de Royer Collard (1827-1828) qui démontrent, l'un la structure cellulaire (vésicule élémentaire) des végétaux, l'autre celle des animaux.

Ces idées nouvelles vont avoir un grand retentissement dans le domaine des sciences médicales et notamment dans le problème du cancer.

L'application première de la conception cellulaire aux tumeurs revient à Johannes Müller (1836) qui entreprend la revision microscopique de toutes les conclusions macroscopiques formulées jusqu'alors sur l'anatomie des tumeurs; il en montre la structure cellulaire, la différence du stroma amorphe et des cellules actives et les caractères des diverses variétés de

cancers connus à cette époque. Mais ne trouvant pas de différence structurale entre les tumeurs et les tissus normaux, Müller est obligé, pour classer les tumeurs, de recourir aux anciennes divisions classiques en tissus bénins ou malins. L'idée nouvelle apportée par cet anatomiste et son école est celle de la composition cellulaire du cancer, sans préjudice de son origine car « les cancers sont des corps actifs et le stroma est amorphe ». Dès lors les recherches effectuées sur le cancer vont prendre une nouvelle direction. Tandis que les auteurs allemands ne se servent que de faibles grossissements, les auteurs français travaillent avec de forts grossissements; aussi allons-nous voir apparaître en France pour la première fois l'identification de la cellule cancéreuse. Pour Lebert en effet « le globule cancéreux est la partie qui distingue les parties cancéreuses de toutes les autres productions morbides ». Le globule cancéreux ou cellule cancéreuse est « une petite sphère règulière, avec un noyau elliptique excentriquement placé, occupant à peu près la moitié de la cellule et renfermant un ou plusieurs grands nucléoles ». La conclusion de Lebert est donc que le cancer est une maladie spéciale différente de toutes les autres. En cela, cet auteur doit être considéré comme le premier spécifiste cellulaire du cancer.

Presque en même temps que Lebert, un auteur danois, Hannover, publie une étude sur la cellule cancéreuse et insiste sur la ressemblance qui existe entre les cellules cancéreuses spécifiques et les cellules du revêtement tégumentaire, c'est-à-dire les cellules épithéliales; il propose, pour dénommer ces tumeurs, le terme d'*épithélioma*.

Contre la théorie mullérienne allait s'élever bientôt, comme d'ailleurs contre toute idée nouvelle émise dans le domaine scientifique, une opposition qui devait trouver ses partisans parmi les cliniciens; Velpeau fut en France un des principaux protagonistes de cette campagne qui fut l'objet de violentes discussions à l'Académie de Médecine de Paris. Velpeau ne veut pas admettre les notions nouvelles des histo-pathologistes et soutient que la cellule cancéreuse n'est pas l'élément spécifique du cancer, mais bien un produit de transformation secondaire. Le cancer est une maladie unique, diathésique produisant des effets différents suivant les tissus qu'elle frappe.

Nous voyons ainsi prendre corps, avec Lebert et Velpeau, deux tendances nettement opposées qui déjà renferment en germe les idées fondamentales encore en cours aujourd'hui, sur le problème du cancer. Ces tendances vont, durant une longue période (1840-1855), mettre aux prises histologistes et cliniciens.

Faut-il, avec Velpeau, considérer le cancer comme une maladie qui frappe les divers tissus et y provoque des modifications propres à chacun d'eux; faut-il au contraire, avec Lebert, l'envisager comme une maladie à structure particulière qui se substitue aux tissus eux-mêmes? Il s'agit là de discussion de principe, car tous les auteurs de cette époque connaissent l'existence de la cellule; mais tandis que les uns émettent l'hypothèse d'une modification physio-pathologique précédant les phénomènes morphologiques, les autres proclament, pour la première fois, l'idée de la spécificité cellulaire dans le sens le plus large du mot et considèrent que le processus cancéreux est capable de créer un type cellulaire nouveau.

Cette époque de transformation voit éclore une série de théories les plus diverses sur la nature du cancer. On abandonne peu à peu la théorie humorale, mais on ne sait exactement par quoi la remplacer. C'est ainsi qu'avec Cruveilhier, on admettra la conception du cancer maladie diathésique ; avec Rokitansky, celle des crases maladives et saines ; avec Müller, celle de la germination des cellules. Pour comprendre des idées aussi différentes, il faut se rappeler qu'à l'époque, on ignorait tout de l'origine et du développement des cellules. On constatait des formations pathologiques à l'œil nu ou au microscope, mais on ignorait leur genèse. Rien d'étonnant, par conséquent, à ce que la théorie humorale des tumeurs si profondément enracinée dans les esprits médicaux de l'époque, ne cède que peu à peu le pas aux idées nouvelles. Aussi, dans la première partie du XIXe siècle, elle ralliera encore de très chauds partisans et ce ne sera que dans la deuxième partie du siècle dernier que nous verrons définitivement triompher la conception cellulaire.

Celle-ci trouvera en Virchow (1853) l'homme qui posera et résoudra définitivement le problème en ramenant tous les phénomènes vitaux aux phénomènes cellulaires. Virchow soutient le premier qu'il en est pour l'homme et les animaux comme pour les plantes, et que les cellules ne naissent pas du magma ou de l'humeur lymphatique, mais de la division des cellules mères. Virchow abandonne très vite l'idée de la spécificité cellulaire de Lebert, pour admettre que la cellule cancéreuse comme celle de tous tissus normaux peut naître de n'importe quelle cellule. Il est partisan convaincu de la *métaplasie*, c'est-à-dire de la transformation des éléments cellulaires les uns dans les autres, même si ces éléments proviennent de tissus différents.

Si donc la conception des tumeurs est devenue spécifiste, il y a lieu de remarquer qu'il ne s'agit pas encore là d'une spécificité histologique.

C'est à Remack que nous devons, à la fois, la notion des différents feuillets et celle de la spécificité de la cellule. Cet auteur, en soutenant la notion de la division embryonnaire de l'organisme des vertébrés en trois feuillets et celle de la fixité des éléments dérivants de chacun de ces feuillets, apporte une notion qui aura la plus grande conséquence sur l'évolution des idées à cette époque. Nous verrons au cours de cet article, que la théorie de Remack a régné jusqu'à ces dernières années et que ce n'est que tout récemment, qu'un certain nombre d'auteurs se sont élevés contre elle. La théorie des feuillets a eu une répercussion directe sur la conception anatomo-pathologique des tumeurs et a servi de base à presque toutes les théories pathogéniques émises jusqu'à ce jour. Comme les feuillets, les tumeurs sont histologiquement spécifiques ; les tissus font des tumeurs correspondantes à leur structure : une tumeur épithéliale provient d'un tissu épithélial, une tumeur conjonctive d'un tissu conjonctif. Remack combat ainsi la théorie dite « connective » de Virchow, à savoir que le tissu conjonctif peut être le point de départ tant des néoplasies épithéliales que des néoplasies conjonctives.

En somme, nous voyons que si dans la première partie du XIXe siècle les conceptions anatomo-cliniques semblent avoir dominé avec Velpeau et Lebert, dans la deuxième partie s'établissent avec Virchow et Remack les

fondements de la pathologie cellulaire, sur laquelle vont s'étayer dans la suite toutes les conceptions modernes sur les tumeurs. A cette époque, en effet, on abandonne de plus en plus la théorie métaplasique de Virchow pour se rallier à celle de la spécificité histologique de Remack. Thiersch établit définitivement le dogme de l'origine épithéliale des épithéliomas, idée déjà émise par Lebert, Robin et Michel (de Strasbourg) en France, par Erk et Rokitansky en Allemagne et acceptée dans la suite par Billroth et Waldeyer.

Ce sera donc l'œuvre des anatomo-pathologistes qui vont se succéder, dans la deuxième partie du XIX^e^ siècle et au début du XX^e^, de montrer que le tissu conjonctif n'est pas le point de départ de toutes les tumeurs, que la prolifération cellulaire anormale n'est pas la caractéristique d'un seul type cellulaire, mais qu'elle est commune à tous les tissus et que chacun d'eux ne peut engendrer que des éléments ontogénétiquement identiques.

IV. — Période moderne.

Les théories pathogéniques du cancer. — Peu à peu, les constatations purement morphologiques et le souci de l'étude des tumeurs du seul point de vue de l'histogenèse vont faire place au besoin que l'on a d'expliquer la cause des maladies, idées qui pendant une assez longue période avaient été laissées un peu dans l'oubli. C'est ainsi que l'on assiste à l'éclosion d'une série de théories pathogéniques, théories d'abord inspirées par les travaux des micrographes et des anatomistes, puis par ceux des bactériologistes et des biologistes. Comme aucune d'elles jusqu'ici n'a apporté de solution satisfaisante au problème du cancer nous les exposerons dans leur ensemble dans ce chapitre. Puis, nous verrons dans le chapitre traitant de la Biologie du cancer comment les données nouvelles de la physico-chimie ont permis d'orienter cette question dans une voie nouvelle.

Les principales théories pathogéniques peuvent être ainsi groupées : théorie embryologique ou tissulaire, théorie histologique ou cellulaire, théorie bactériologique.

Théories embryonnaires. — C'est en 1875 que Cohnheim de Würzbourg fit paraître un travail dans lequel il étudiait le rôle joué par les inclusions embryonnaires dans le développement des tumeurs. Si le mérite d'avoir institué en dogme le principe de l'origine embryonnaire des néoplasmes, revient sans conteste à Cohnheim, il est juste de rappeler que l'idée était dans l'air à cette époque. Lobstein déjà, en 1829, avait rapproché le tissu tumoral du tissu embryonnaire et recherché la cause du cancer dans la perte du contrôle réciproque des éléments de l'organisme. Vers la même époque Récamier insistait sur l'origine inflammatoire des tumeurs et la cancérisation fréquente des « tissus extraordinaires accidentels ». Rockitansky considérait les myomes comme d'origine embryonnaire et Luc établissait l'origine embryonnaire des tératomes. Enfin, Paget (1855), Remack (1859) admettaient que les tumeurs peuvent avoir pour point de départ des

îlots de malformation tissulaire, et Durante (1864), apportait des arguments en faveur de l'origine embryonnaire des cancers nævïques.

Qu'il s'agisse d'une malformation embryonnaire complexe ou d'un groupe isolé de cellules embryonnaires n'ayant pas suivi l'ordination régulière au cours de la division des feuillets, ces éléments hétérotopiques étaient tôt ou tard le point de départ de processus tumoraux. Cette théorie permettait, d'après Cohnheim, d'expliquer l'origine non seulement des tératomes, des tumeurs mixtes, mais aussi de toutes les autres tumeurs. Elle fut acceptée et développée par un grand nombre d'auteurs; à l'heure actuelle elle est encore soutenue, sous une forme moins absolue, par la plupart des anatomo-pathologistes. Il faut remarquer cependant que si la théorie embryonnaire de Cohnheim peut satisfaire l'esprit lorsqu'il s'agit d'expliquer la pathogénie des tumeurs congénitales, elle ne dit pas pourquoi la plupart des embryomes reste indéfiniment bénins ni pourquoi un petit nombre seulement se transforme en cancer. A cette question, des auteurs comme Aschoff répondent que la cellule embryonnaire de Cohnheim est pourvue de qualités évolutives anormales qui correspondaient aux propriétés morphologiques particulières aux cellules cancéreuses. D'autres ont émis l'hypothèse d'un excès de potentiel de croissance accumulé dans les débris embryonnaires (Borst), ou de la perte de contrôle des nerfs, ou des rapports physiologiques avec les tissus environnants. Mais il s'agit là de vues purement spéculatives qui ne sont que des interprétations et non des explications; toutes les tentatives expérimentales faites en vue de confirmer ces idées n'ont abouti qu'à des échecs.

Avec Ribbert se dessine la tendance à adapter les idées de Cohnheim à des conceptions plus physiologiques. Dans sa théorie de la *séclusion cellulaire*, Ribbert considère comme essentiel l'isolement soit congénital, soit acquis d'un groupe cellulaire. Cet isolement entraîne la séparation des tissus vivant normalement en symbiose et l'autonomie d'un groupe cellulaire qui pourra désormais proliférer indéfiniment. Il en est ainsi pour l'épithélium séparé de ses rapports normaux avec le connectif. Dans cette formule, Ribbert reprend, en somme, les idées de Cohnheim, ainsi que celles émises par Thiersch et Waldeyer à propos des greffes chirurgicales et par Remack à propos des tumeurs. Mais tandis que les auteurs précédents admettaient que l'épithélium et son évolution pathologique faisaient tous les frais du cancer, Ribbert y voit une participation active du tissu sous-épithélial. Pour cela il applique à l'origine des tissus cancéreux la théorie embryogénique de Wilhelm Roux sur les corrélations inhibitrices des différents tissus les uns sur les autres, théorie adaptée par Weigert au domaine anatomo-pathologique.

Sans doute, le développement du cancer sur des cicatrices de brûlures, sur des lésions cicatricielles tuberculeuses, sur des foies atteints de cirrhose permettent d'admettre, suivant la conception de Ribbert, un isolement d'un ou de plusieurs groupes cellulaires avec évolution maligne consécutive. Mais les nombreux faits dans lesquels ces processus cicatriciels ou inflammatoires ne sont pas suivis de cancer montrent que pas plus la théorie de Ribbert que celle de Cohnheim ne peut s'appliquer à la généralité des cas.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Les théories embryonnaires du cancer, admises aujourd'hui par beaucoup d'auteurs, nous expliquent la genèse histologique d'un certain nombre de tumeurs, surtout de tumeurs bénignes, mais ne nous donnent pas les raisons de leur transformation maligne.

Théories cellulaires. — L'insuffisance des théories embryonnaires à expliquer les causes du cancer devait inciter à fouiller plus profondément les détails intimes de la structure cellulaire pour en saisir les vices de fonctionnement physiologique. Les modifications plaçant la cellule dans des conditions aptes à faire du cancer appartiennent-elles à la cellule elle-même et quelles sont-elles? C'est à cette question qu'ont cherché à répondre un certain nombre d'auteurs.

Théorie de l'anaplasie. — Recherchant les caractéristiques morphologiques correspondant aux modifications biologiques qui rendent la cellule apte à faire du cancer, V. Hansemann croit la voir dans la présence des mitoses atypiques. Ces mitoses entraînent parfois une réduction du nombre des chromosomes dans une cellule, ce qui indiquerait une diminution de la fonction nutritive au profit des fonctions prolifératives. La multiplication excessive des cellules entraîne une évolution régressive, une *anaplasie* qui passe par des étapes similaires, mais non identiques à celles que la cellule a parcourues au cours de son développement normal. C'est à une de ces étapes de la régression que la cellule deviendrait cancéreuse. Malheureusement, la *théorie de l'anaplasie* ne précise ni la cause provocant la régression cellulaire, que l'on peut d'ailleurs rattacher à un processus inflammatoire, ni surtout la cause de la transformation cancéreuse de la cellule anaplasiée.

Théorie de la cellule nodale. — Savory (1849) avait assimilé la cellule cancéreuse spécifique de Lebert à la cellule embryonnaire. En partant de cette notion, Bard cherche à tenir compte de l'évolution normale, physiologique, des éléments cellulaires et ramène le phénomène du cancer à une « anomalie ou monstruosité » du développement de la cellule. « Le type du cancer, dit Bard, est déterminé par la cellule, organisme vivant considéré dans sa physiologie et son évolution » et « aux diverses étapes de cette évolution physiologique correspondent des caractères morphologiques qui se retrouvent dans les diverses variétés de tumeurs embryonnaires ». Ainsi toute famille cellulaire possède son cancer, car « omnis cellula e cellula ejusdem generis ». Reprenant plus tard (1890) sa conception du cancer, Bard compare l'œuf à un germe végétal qui donne naissance au tronc, aux branches, aux rameaux, aux feuilles et forme ainsi un arbre parfait. Dans cet « arbre histogénétique » les cellules nodales (celles qui donneront naissance à toute une lignée : tiges, branches ou rameaux), sont particulièrement importantes; elles le sont d'autant plus qu'elles se trouvent placées à la base d'un embranchement plus près de la première division. L'évolution anormale néoplasique sera d'autant plus embryonnaire, atypique et maligne que la cellule sera plus rapprochée de l'œuf; au contraire elle sera d'autant plus normale, spécifique et bénigne qu'elle sera plus rapprochée du degré ultime de différenciation assigné à la cellule dans son développement spécifique. Bard explique ainsi le cancer par le processus d'une

évolution déviée, mais rigoureusement spécifique de la cellule ; mais pas plus que ses prédécesseurs, pas plus d'ailleurs que ses successeurs il ne donne une explication de la cause du phénomène. Cette théorie, quoique d'ordre purement spéculatif, a eu néanmoins le très grand mérite d'apporter pour la première fois des idées d'ordre général, physiologiques et évolutives à la question du cancer, et ceci à une époque où, entre les mains des anatomo-pathologistes, elle risquait de se cantonner dans des recherches purement morphologiques. D'ailleurs, plusieurs des opinions les plus récentes émises sur le cancer se sont inspirées des idées de Bard, sans le suivre toutefois dans son rigorisme en matière de spécificité cellulaire.

Théories de la fécondation cellulaire. — La question des ressemblances morphologiques entre les cellules embryonnaires et les cellules cancéreuses a dominé, pendant longtemps, toute la question du cancer et autour de cette idée sont venues se grouper plusieurs théories. On cherche, en effet, à trouver la cause du cancer dans un vice de la fécondation cellulaire : théorie de la fécondation des cellules cancéreuses par des leucocytes (Klebs et V. Hansemann), théorie de la cellule cancéreuse considérée comme un embryon gémellaire non développé (Critzmann), théorie des auto ou hétéro-fécondations (Schleich, Kronthau, Auchel, Kelling). Cette dernière hypothèse a été reprise en France par J. Roux, Dor et surtout par Hallion. D'après la *théorie du rajeunissement karyogamique* d'Hallion d'une fécondation réciproque de deux cellules de même espèce au sein d'un tissu ; cet acte anarchique permet à la cellule de s'affranchir des lois qui régissent son développement.

Toutes ces théories ne représentent encore que d'ingénieuses hypothèses. Il en est de même de théories toutes récentes comme celles de Fortier et d'Auguste Lumière.

Portier a cru trouver dans sa *Théorie des symbiotes* une explication au mécanisme intime de phénomènes cellulaires néoplasiques. La masse protoplasmique des cellules de tout être hétéromorphe normal contient deux centres d'attraction : le noyau et l'appareil mitochondrial. Ce dernier serait constitué en fait par une réunion de micro-organismes auquel Portier a donné le nom de *Symbiotes*. Le cancer serait dû à une rupture d'équilibre entre les chromatines nucléaires d'une part et les mitochondries, les symbiotes d'autre part. L'inégale sensibilité du noyau et des mitochondries aux rayons X expliquerait peut-être la production du cancer par les radiations. La théorie des symbiotes ne représente encore qu'une ingénieuse hypothèse de travail.

Auguste Lumière, dans un ouvrage récent sur *Le rôle des colloïdes en biologie*, émet, au sujet des propriétés physicochimiques des tissus cancéreux, l'hypothèse que le protoplasma de la cellule néoplasique est constitué par des colloïdes électropositifs. L'action floculante des rayons γ du radium sur les colloïdes positifs, a été démontrée *in vitro*, et l'on peut donc penser que si les rayons γ sont capables de tuer certaines cellules, c'est qu'ils font floculer leur protoplasme, et que ce protoplasme est constitué par un colloïde positif.

Théorie irritative. — Avec les auteurs précédents nous avons vu rechercher

dans un vice embryonnaire ou dans un trouble physiologique apporté dans la cellule au cours de la vie embryonnaire les causes qui font d'une cellule normale une cellule néoplasique. Mais ces qualités nouvellement acquises par la cellule, ne sont pas l'apanage unique du cancer et se retrouvent, quoique modifiées, dans tous les grands processus inflammatoires aigus ou chroniques. Rien d'étonnant, par conséquent, à ce qu'on ait cherché à rapprocher du cancer ces deux phénomènes et à faire jouer aux réactions irritatives ou inflammatoires des tissus un rôle dans le déterminisme des proliférations tumorales.

La première application de cette idée revient à Virchow qui considère le cancer comme l'effet d'une transformation de cellules embryonnaires, lympho-conjonctives et inflammatoires, en tissu néoplasique sous l'influence d'une irritation quelconque. Puis cette conception se modifie au fur et à mesure que se précise la notion des tumeurs suivant leurs tissus d'origine, et l'on en vient peu à peu à admettre que l'irritation dans n'importe quel tissu peut produire un processus hyperplasique, lequel conduit tôt ou tard au cancer. C'est à Menetrier en France, à Orth en Allemagne que revient le mérite d'avoir apporté un faisceau de preuves importantes en faveur de la *théorie irritative* du cancer. Pour eux le cancer n'est pas une forme morbide primitive, mais l'aboutissant d'une série d'états pathologiques préparatoires. Au premier rang de ces états se placent les inflammations chroniques dont les manifestations lointaines sont, pour la peau le papillome, pour les glandes l'adénome; états transitoires, mais nécessaires et qui conduisent par une voie plus ou moins rapide au cancer. Les cellules du cancer, si actives que soient leurs propriétés prolifératives, sont des cellules pathologiques qui ont leurs analogues non dans les éléments normaux de l'embryon, mais dans les cellules altérées des tissus pathologiques.

Sans doute la théorie irritative du cancer s'appuie sur des faits dont il est impossible de nier la valeur. Il nous semble cependant que, pas plus que les théories émises jusqu'ici, elle n'est susceptible de nous donner la clé du problème. En effet, on admet parfaitement à l'heure actuelle que des processus hyperplasiques, tels que les hyperplasies épithéliales dénommées *états précancéreux*, sont à la base d'une série de cancers. Mais il est difficile de ne pas tenir compte des faits sans lesquels ces états hyperplasiques préparatoires du cancer manquent totalement. Aussi pour notre part ne pouvons-nous suivre les partisans de la théorie irritative lorsqu'ils considèrent le cancer comme n'étant que l'aboutissant de processus prolifératifs ou hétérotypiques.

Nous reviendrons ailleurs sur cette question que nous discuterons longuement à propos de l'origine du cancer.

Théories bactériologiques et parasitaires. — L'idée de l'infectiosité du cancer est aussi vieille que la notion des maladies infectieuses elles-mêmes.

Il était donc bien naturel que les idées pasteuriennes aient leur répercussion sur le cancer et incitent les chercheurs à trouver, dans les processus tumoraux, des agents microbiens ou parasitaires comparables à ceux qui chaque jour étaient retrouvés dans les tissus inflammatoires. Il est à

remarquer d'ailleurs que la plupart des auteurs qui se sont ralliés à cette théorie sont des bactériologistes, tandis que la plupart des anatomo-pathologistes sont plutôt opposés à cette conception.

Théorie bacillaire. — Nepveux (1872) émit le premier l'idée de l'origine bactérienne du cancer, et Scheuerlen (1886) fut le premier auteur qui crut avoir trouvé l'agent causal du cancer et l'avoir reproduit expérimentalement. Puis, presque en même temps Schill à Dresde, Lampiari à Rome, Domingo Freire, Franke et bien d'autres décrivirent des bactéries dans les tissus cancéreux. En parcourant la littérature médicale de cette époque il est facile de se rendre compte de l'émotion que suscitèrent ces premières publications. Chaque pays veut avoir l'honneur de compter parmi ses savants celui qui a découvert l'agent du cancer. Mais peu à peu, au fur et à mesure que les notions bactériologiques se perfectionnent, on démontre qu'il ne s'agit dans la plupart des cas, que de vulgaires saprophytes; on réagit ainsi contre la tendance très naturelle du début de l'époque pasteurienne, à considérer tout agent microbien découvert dans un tissu néoplasique comme étant nécessairement l'agent causal du cancer.

En France cette tendance trop simpliste fut combattue par Nepveux lui-même et Verneuil, en Belgique par Ermenghen qui s'élèvent contre l'analogie complète du cancer et des processus inflammatoires. Tandis qu'en Angleterre, Shattock et Balance établissent l'asepsie absolue des cancers non ulcérés, en Allemagne Lenger, Baumgarten et Rosenthal soutiennent que tous les agents considérés comme spécifiques du cancer correspondent soit à des germes banaux, soit à des germes pathogènes et spécifiques déjà connus. Enfin les travaux de Richet sur la flore microbienne des cancers cutanés et ceux de Maragliano sur la bacillémie passagère dans le cancer ulcéré marquent une étape importante qui semble apporter le coup de grâce à la théorie bactériologique du cancer. Aussi ne nous reste-t-il qu'à signaler pour mémoire la découverte plus tapageuse que scientifique de Doyen (1902) qui voulait voir dans le *micrococcus néoformans* la cause du cancer. Cette mauvaise cause fut si bien défendue par Doyen qu'elle suscita de violentes polémiques et qu'il fallut l'intervention d'hommes comme Cornil, Metschnikoff et Letulle pour remettre les choses au point.

Théorie des levures et des champignons. — De même que les protozoaires, les végétaux inférieurs furent incriminés comme cause possible du cancer. Ce furent tout d'abord les corpuscules décrits par Russel (1890), et que l'on prit pour des levures jusqu'à ce que Lubarsch et Klein eussent démontré leur présence dans les tissus nécrosés de toutes sortes. Puis San Felice (1895-1913) fit des cultures et de nombreuses inoculations expérimentales de soi-disant levures trouvées dans les tumeurs. Cette origine blastomycétique du cancer eut, durant un court laps de temps, une certaine vogue (Roncali, Corcelli et Frisco, Plummer, Curtis, Montsarrat, etc). Mais assez rapidement on arriva à se convaincre que pas plus que les parasites de Bosc, les levures de San Felice n'étaient spécifiques. Il en fut de même pour les champignons inférieurs comme le mucor racemosus trouvé par Otto Schmidt, le plasmodiophora de Behla, le nectria ditissima de Bra, trouvée dans les plantes par Behla et pour bien d'autres encore.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Théorie des parasites animaux. — Elle eut à un moment donné la faveur des auteurs, puis fut peu à peu abandonnée. Darier, dès 1904, a complètement renoncé à l'idée de la nature parasitaire de la maladie de Paget du sein qu'il avait attribuée à une psorospermose. De même on a cru pouvoir trouver les causes du cancer parmi les protozoaires, les sporidies, les coccidies ou grégaridies. C'est ainsi que Pfeiffer note dans le cancer une série de protozoaires et que Peyenne et Schaudin voient des amibes dans les tissus néoplasiques. Beaucoup d'auteurs se sont ralliés à la théorie de l'origine parasitaire du cancer, nous ne retiendrons ici que les principaux.

Borrel dans sa thèse sur « l'Evolution cellulaire et le Parasitisme dans le Cancer » place la question des rapports des parasites et des néoplasmes sur un nouveau terrain. Il n'admet pas la présence de parasites à l'intérieur des cellules, mais il soutient qu'ils sont les vecteurs de l'agent causal du cancer. Borrel a soutenu depuis cette époque, et avec beaucoup d'énergie, la théorie parasitaire du cancer. Il a mis en évidence le rôle des acariens et des démodex, des helminthes et des cysticerques dans la genèse du cancer, et a été un des défenseurs de la transmission possible du cancer chez les animaux par l'intermédiaire des cages. Il a démontré l'existence de cellules pigmentaires incolores au niveau de la couche basale des assises épithéliales et a insisté sur leur sur-activité, leur désorganisation et leur pénétration en masse dans le mésoderme à une certaine période de l'existence, fait qui paraît jouer un rôle dans l'infection cancéreuse.

A la Conférence internationale du Cancer de 1910, Borrel apporte de nouveaux faits plaidant en faveur du rôle joué par les parasites comme vecteur de l'agent hypothétique du cancer et insiste à nouveau sur le rôle des cellules pigmentaires dans la genèse des néoplasies malignes.

Bosc, de Montpellier, depuis 1896, a soutenu également le rôle joué par les sporozoaires dans l'étiologie du cancer et distingue cinq formes différentes de parasites intra-cellulaires. Ces idées ont été violemment attaquées et réfutées par Fabre-Domergue dans son travail sur les Cancers épithéliaux (1898).

Cependant cette tendance à vouloir retrouver dans les tissus cancéreux un agent figuré devait s'atténuer à la longue ; la multiplicité des germes rencontrés, l'absence complète de preuves expérimentales fournies en faveur de leur spécificité devait en effet décourager les plus chauds partisans de la théorie bactériologique ou parasitaire du cancer.

II

LES CAUSES DU CANCER

Les causes du Cancer ne sont vraisemblablement pas uniques, pas plus d'ailleurs que ne le sont ses aspects objectifs. La diversité de ses formes de début, la variabilité de ses modalités évolutives, la richesse de ses types anatomo-cliniques tendent de plus en plus à faire considérer le cancer, non comme une maladie unique, mais bien comme l'expression d'affections multiples que réunissent des liens communs. Si, en effet, la définition que nous avons adoptée, doit être maintenue jusqu'à plus ample informé, il n'en reste pas moins vrai qu'à des syndromes cliniques semblables du cancer peuvent correspondre des aspects anatomiques, physiologiques et biologiques très différents, et inversement.

On peut donc admettre à l'origine des cancers, des causes propres à chacun de leur grand groupe : celles des épithéliomes n'étant pas identiques à celles des sarcomes, celles des cancers de la peau ou des muqueuses malpighiennes, n'étant pas analogues à celles des parenchymes glandulaires, par exemple.

Cette tendance à croire à la multiplicité étiologique des cancers, assez généralement admise aujourd'hui, semble devoir orienter dans une voie nouvelle les recherches des causes du cancer, avec peut-être plus de chance de succès.

En se plaçant sur le terrain de la pathologie générale, on peut actuellement considérer le problème du cancer comme comportant deux grands processus :

a) La transformation de la cellule normale en cellule néoplasique; ce qu'on peut appeler la « *cancérisation de la cellule* ».

b) L'accroissement et la prolifération des cellules cancérisées, c'est-à-dire la « *cancérisation des tissus* ».

Ce sont les *deux actes* du processus cancéreux (Borrel), et ce sont les causes qui président au premier de ces actes que nous devons étudier ici.

Ces causes sont les unes *déterminantes*, *essentielles*, les *autres occasionnelles ou prédisposantes*.

Les premières nous sont encore inconnues, et la cause intime, *l'ultimum movens* qui transforme une cellule préparée ou non en cellule cancéreuse, nous échappe complètement. Toutes les opinions émises jusqu'ici ne sont que d'ingénieuses hypothèses dont aucune n'a apporté de solution satisfaisante. C'est pourquoi nous avons placé, au chapitre de l'histoire du cancer, les théories pathogéniques, contrairement à la plupart des traités classiques.

Plutôt que de substituer une hypothèse à une inconnue, mieux vaut, nous semble-t-il, avouer franchement *qu'aujourd'hui comme hier, le problème du cancer reste entièrement posé*.

Parmi les *causes prédisposantes*, il en est de valeur très inégale. Quelques-unes comme les *états* dits *pré-cancéreux*, les *traumatismes*, *l'hérédité*

occupent une place de premier plan et acquièrent même pour certains auteurs, la valeur de facteurs fondamentaux, déterminants. Ceci, à notre avis, reste à démontrer, et nous croyons plus sage de considérer les éléments connus ou invoqués dans l'étiologie du cancer comme des facteurs de prédisposition. S'ils sont capables de placer l'individu ou quelques-unes des cellules de l'organisme dans un état propice au développement du cancer, aucun d'eux, nous le verrons, n'est suffisant pour déclancher le phénomène de la cancérisation, ou du moins n'a été démontré comme tel jusqu'ici.

Les causes prédisposantes du cancer, appartiennent : les unes aux conditions générales dans lesquelles nous vivons (climat, sol, race, habitation), d'autres, aux conditions que créent nos habitudes, nos mœurs, nos occupations (profession, alimentation, coutume) : d'autres enfin résultent d'accidents fortuits congénitaux ou acquis qui frappent notre organisme (maladie, traumatisme, cicatrice, malformation).

Pour sérier les questions, on peut distinguer parmi ces causes, des *facteurs de prédisposition générale* et des *facteurs de prédisposition locale* ; les premiers représentant plutôt les conditions d'adaptation naturelle propres à chaque individu, les seconds répondant à des états anatomiques définis, plus précis et mieux connus.

Cependant, l'étude des conditions dans lesquelles se développe le cancer, les statistiques établies à cet effet, nous ont apporté des documents qui nous permettent d'apprécier avec une certaine précision les circonstances qui semblent favoriser la cancérisation de la cellule elle-même. La connaissance de ces *facteurs étiologiques de prédisposition* a non seulement un intérêt doctrinal, mais également une utilité pratique en ce qu'elle nous permet, à l'heure actuelle, de jeter les premières bases de la prophylaxie et de la lutte sociale contre le cancer.

I. — Facteurs de prédisposition générale.

Distribution géographique. — **Le sol, l'humidité.** — Un auteur anglais, Haviland, attira pour la première fois en 1869, l'attention sur la fréquence du cancer dans certaines régions de l'Angleterre, le long des cours d'eau, dans les régions marécageuses ou dans les terrains d'alluvion, c'est-à-dire dans les endroits humides. Il invoquait ainsi l'influence du *sol* et de l'*humidité*, qui fut ensuite admise par beaucoup d'auteurs.

La notion de plus grande fréquence des tumeurs dans certains villages, dans certaines rues, dans certaines maisons (*maisons à cancer*) fut aussi en faveur durant une époque ; mais elle tend à être abandonnée aujourd'hui. Dans une enquête très minutieuse, Bashford et ses collaborateurs ont montré que les soi-disant « maisons à cancer » étaient pour la plupart des presbytères ou de vieilles métairies habités par des personnes âgées, chez lesquelles il était naturel de retrouver une plus grande proportion de sujets cancéreux. Il en fut de même pour la notion des *rues* ou des *villages à cancer*, dont certaines statistiques urbaines comme celle de la ville de Paris, devaient encore tenir compte pendant un grand nombre d'années. A l'heure actuelle, il paraît démontré que ces faits ne reposent que sur des

coïncidences ou des statistiques mal établies, et que la question des « *Maisons à Cancer* » doit être considérée avec Bashford comme un mythe. En 1915, Thomas Oliver a parfaitement résumé la question de la façon suivante : « Ce ne sont que des observations minutieuses et des méthodes scientifiques qui pourront nous donner l'élément capable d'éclairer l'opinion publique. Or, que l'on nous trouve une maison à cancer où l'on ne puisse découvrir la fréquence des tumeurs dues à des facteurs héréditaires, à des professions prédisposantes au cancer, ou enfin à d'autres influences non moins nettes. L'apparition successive de plusieurs cas de cancer dans le même endroit ou la même maison n'est pas pour nous surprendre ; ce n'est pas une maladie rare et l'augmentation de la population et le nombre des agglomérations comprenant des individus plus ou moins âgés suffit à expliquer sa fréquence. Mais malheureusement, notre esprit romantique se refuse à abandonner cette vieille croyance ».

Dans un même ordre d'idées, on a signalé une plus grande fréquence du cancer dans les pays montagneux, mais ici encore les statistiques publiées par les auteurs ne donnent pas des résultats identiques. Les travaux de Gastpar, Weinberg, Körber, V. Hansemann, ont montré que dans les statistiques on n'avait pas tenu compte de la mortalité totale et de l'âge respectif des habitants.

Les influences régionales particulières, sur le développement du cancer, celles du sol, de l'humidité reposent donc sur des faits encore discutables et ne méritent pas d'être retenues.

Climat. — Dans l'étiologie du cancer, l'influence climatérique se trouve déjà notée dans les vieux auteurs de la Médecine. Dans son livre du Cancer (1592) Fabrice Aquapendente note que le cancer est plus fréquent en Asie qu'en Germanie « parce que l'atrabile se forme plus vite en air chaud qu'en milieu froid ». Cette notion devait se perpétuer fort longtemps, jusqu'à ce que des explorateurs comme Livingstone et Walsh eussent déclaré que les régions tropicales ne connaissaient pas le cancer, ce qui, nous le savons aujourd'hui, est une erreur, car la maladie est répandue d'une façon presque universelle sur tout le globe avec des différences suivant les races, leurs habitudes et leurs coutumes. En effet, les travaux des médecins danois, de Jensen en particulier, nous ont appris que le cancer existait dans les régions arctiques, notamment en Islande, dans le Gröenland, les îles Lofotes et Faroër. De même, les médecins militaires nous ont révélé la présence du cancer dans l'Afrique, en Asie et en Australie.

On peut donc observer à peu près toutes les formes de tumeurs malignes dans les différents pays, mais avec des différences de fréquence évidentes. D'ailleurs, il faut tenir compte de l'insuffisance des statistiques établies dans les régions peu civilisées, dans lesquelles la plupart des indigènes ne se soumet pas à un examen médical.

La ***race*** joue un rôle indiscutable ainsi que le prouvent les constatations faites dans les pays peuplés par des individus de race et de couleur différentes. Les auteurs américains notamment, ont établi que les Nègres sont moins atteints que les Indiens et ceux-ci moins que les Blancs. On a donné à cela différentes explications : le genre de vie plus simple des nègres,

l'absence d'alcoolisme, la mortalité précoce par tuberculose, le régime végétarien et enfin la présence du pigment cutané qui serait peu favorable au développement des cancroïdes. Ce ne sont là que des hypothèses et il nous semble plus logique de penser que les progrès de la civilisation et le développement de l'hygiène dans la race blanche permettent une plus grande longévité et augmentent d'autant les possibilités de développement des tumeurs.

Les cancers présentent des variétés de forme et de localisation suivant les différentes races. C'est ainsi que les Nègres paraissent faire plus souvent du sarcome ; mais ceci tient peut-être à leur mortalité plus précoce. Chez les Indous, le cancer affecte avec prédilection le sein, la verge et la cavité buccale. Souvent, c'est moins la race que les coutumes de certaines populations qui semblent jouer un rôle de prédisposition. La fréquence du cancer buccal chez certaines peuplades s'expliquerait ainsi par l'habitude qu'ont les Indigènes de mâcher les feuilles ou les racines de bétel. On a relevé un grand nombre de cancers de la verge chez les Bouddhistes alors qu'il est rare chez les Mahométans circoncis. Chez les Hindous, le cancer de l'estomac est rare, ce qui a été expliqué par l'extrême frugalité de la plupart des bouddhistes.

Dans la race jaune, où les classes pauvres ont une alimentation extrêmement simple, il est également très rare d'observer des cancers de l'estomac, alors que les tumeurs d'autres organes paraissent fréquentes. Les Japonais font très souvent du cancer de la lèvre supérieure ou de l'œsophage. Les Chinois émigrés en Europe, sont atteints de cancer d'une façon à peu près égale aux habitants autochtones ; au contraire, les Japonais plus sobres, restent plutôt indemnes.

D'après Clunet et Tanret, le cancer est plutôt rare au Maroc où les formes d'épithélioma les plus fréquentes sont celles de la face chez l'homme, du sein chez la femme ; ceux du tube digestif sont exceptionnels.

Parmi les races européennes, on note aussi des différences de fréquence suivant les pays ; nous y reviendrons dans l'étude des statistiques du cancer. Qu'il nous suffise de rappeler qu'on en a relevé suivant les ***religions*** : les Juifs paraissent particulièrement sujets aux cancers du tube digestif, alors que les tumeurs de l'utérus et du sein seraient plutôt rares chez eux.

Professions. — L'influence des professions paraît jouer un rôle très important dans l'apparition du cancer, et l'on possède sur cette question une série de documents, qui ont leur importance du point de vue médico-légal. Il semble tout d'abord, que les intellectuels, les médecins, les instituteurs, les journalistes, payent un plus large tribut au cancer que les travailleurs manuels, quoiqu'il y ait suivant les statistiques des différents pays de grandes différences à cet égard. Dans toutes les statistiques modernes, ce qui frappe avant tout, c'est la plus grande fréquence des tumeurs malignes de la peau chez les ramoneurs, les ouvriers des usines de naphtol ou d'aniline, les ouvriers exposés à manipuler le radium ou les rayons X, du cancer de la face chez les marins, et du cancer de l'estomac chez les meuniers. Nous n'insisterons pas davantage ici sur ces faits, sur lesquels nous reviendrons en faisant l'étude des *Statistiques et du Cancer envisagé du point de vue social*, car ils ont un intérêt pratique qui mérite d'être relevé.

L'alimentation a été incriminée comme jouant un rôle dans la genèse du cancer, et pendant longtemps on a cru que l'absence du chlorure de sodium dans les aliments expliquait la rareté du cancer du tube digestif chez les races sauvages. De même l'alimentation carnée a été considérée comme un facteur dans l'étiologie du cancer et Metschnikoff, plus récemment, y faisait jouer un rôle aux crudités. Une série de faits contradictoires ne permettent pas de trouver dans les différents modes d'alimentation une cause déterminante qui mérite d'être retenue.

Sexe. — Il est de notion courante de considérer que le cancer atteint plus souvent la femme que l'homme, en raison de la fréquence chez celle-ci du cancer du sein et de l'utérus; la proportion varie suivant les auteurs. Mais les statistiques les plus récentes accusent des différences moins marquées, et de plus en plus les chiffres tendent à s'égaliser. En effet, les méthodes modernes d'investigation mettent bien en évidence la fréquence particulière, chez l'homme, des cancers du tube digestif, qui vient contrebalancer le nombre des cancers chez la femme. Il faut également tenir compte de l'âge : les tumeurs mammaires et utérines apparaissant bien plus tôt que celles du tube digestif et aussi de ce fait que les épithéliomas des téguments et les sarcomes sont certainement plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Malgré ces réserves, on peut considérer que le cancer est plus fréquent chez la femme.

L'âge joue un rôle indiscutable comme facteur de prédisposition au cancer. Le cancer, exceptionnel chez l'enfant, existe surtout chez l'adulte de 30 à 50 ans et augmente progressivement à partir de cet âge jusqu'à 60 ans. Mais, contrairement à ce que l'on dit trop souvent, il ne faut pas croire que le cancer soit l'apanage de la vieillesse. Si, dans les statistiques d'autopsies, le nombre des cancers augmente progressivement avec l'âge, ces chiffres n'ont qu'une valeur relative et ne traduisent pas une augmentation réelle; le petit nombre de sujets arrivant à un âge avancé rend forcément plus grande que chez l'adulte la proportion des décès par cancer chez le vieillard.

On a prétendu que la fréquence du cancer dans la vieillesse relevait de l'involution physiologique des cellules, involution sénile qui se fait d'une façon inégale pour les différents organes, ce qui expliquerait les différences de localisation du cancer des organes, suivant l'âge (Rössle).

On a relevé aussi des rapports entre l'atrophie de la peau et l'épithélioma baso-cellulaire (Besnier). Pour Borrmann cet état atrophique faciliterait le développement d'éléments embryonnaires inclus dans le derme et restés à l'état torpide.

Maladies générales et cancer. — Le rôle joué par les maladies infectieuses a donné lieu à des interprétations différentes suivant les auteurs. Récamier notait un rapport entre la goutte et le cancer et Bazin considérait le cancer du foie et de l'utérus comme une manifestation de l'arthritisme; Teissier (de Lyon) a signalé les rapports du cancer avec le rhumatisme.

Mieux connus sont les rapports de la syphilis et du cancer, sur lesquels avait insisté déjà Cruveilhier : tous les auteurs modernes s'accordent à faire jouer à la syphilis un rôle favorisant l'éclosion du cancer et l'on connaît

de nombreux cas de cancer développé sur des lésions syphilitiques anciennes comme par exemple le cancer de la lèvre ou de la langue greffé sur une plaque de leucoplasie syphilitique.

Les rapports de la tuberculose et du cancer, quoique moins fréquents, sont néanmoins certains. Dans une discussion récente soulevée à l'Association Française pour l'Étude du Cancer (1920) Letulle a résumé la question de la façon suivante : les deux maladies ne s'excluent pas, mais les tuberculeux jeunes sont moins exposés aux cancers viscéraux, en particulier aux épithéliomas et les vieillards sont moins prédisposés à la tuberculose ulcéreuse. « Il s'agit tant pour la tuberculose que pour la syphilis, dit Letulle, de lésions essentiellement lentes et irritatives créant des altérations cellulaires progressives, capables de réaliser la préparation cellulaire qui précède la cancérisation. »

Par contre, un certain nombre d'observations semblent indiquer que les *maladies infectieuses aiguës* sont capables de retarder l'évolution du cancer et parfois même d'arrêter complètement son développement. On connaît des cas de cancer de l'estomac et d'épithéliomas de la face arrêtés par la variole (Riffel, 1901). Des observations analogues ont été faites à propos de l'érysipèle, si bien que cette affection a été considérée comme ayant une action salutaire, et qu'elle a même été préconisée comme un mode de traitement du cancer.

Hérédité. — La notion de l'hérédité cancéreuse se retrouve déjà dans les vieux auteurs de la Médecine, notamment dans Hippocrate et Boerhaeve.

Dans l'article « Cancer » du Dictionnaire des Sciences médicales, Bayle et Cayol remarquent « qu'il existe une disposition intérieure qui suffit, en certains cas, pour donner lieu au cancer et sans laquelle, toutes les causes extérieures, soit locales, soit générales, ne peuvent jamais produire cette maladie. »

L'hérédité cancéreuse fut admise par la grande majorité des auteurs jusqu'à ces dernières années. Cependant, il se fit peu à peu une réaction, d'ailleurs très légitime, contre la notion de l'hérédité cancéreuse ; la revision des statistiques montra en effet la difficulté de fixer le degré de parenté auquel on doit limiter la famille, et d'autres causes d'erreur que nous relèverons au chapitre statistique.

A l'heure actuelle, à la faveur de documents très intéressants apportés notamment par les recherches expérimentales sur le cancer, on tend, à revenir, partiellement tout au moins, à la notion du rôle joué par l'hérédité. Les travaux récents de Loeb, Slye, Murray, Stark, sont venus en effet donner à cette question un regain d'actualité. Pour Miss Slye qui a poursuivi une série de recherches sur ce sujet à la « Mouse House » de Chicago, l'hérédité du cancer en général paraît non seulement indiscutable chez la souris, mais cette hérédité semble spécifique. C'est ainsi que des souris atteintes de cancer primitif ou secondaire du foie ont pu produire des lignées chez lesquelles des tumeurs de même aspect et de même nature s'observent fréquemment. De plus, dans certaines lignées, tel organe fera plus particulièrement du cancer secondaire et fixera par exemple ses métastases au niveau du poumon, tel autre au niveau du foie.

Loeb admet plutôt l'hérédité de la prédisposition au cancer que du cancer lui-même.

Mlle Stark a pu reproduire par greffes des tumeurs chez les insectes, et a noté, dans la proportion des greffes positives, des caractères d'hérédité transmis aux descendants et obéissants aux lois biologiques de Mendel.

Ce sont là des faits dont il est impossible de ne pas tenir compte désormais dans la discussion sur l'hérédité du cancer. Mais il va sans dire que ces recherches méritent d'être poursuivies et qu'il serait hasardeux à l'heure actuelle, de conclure par analogie, des insectes ou de la souris à l'homme, et de dire que désormais l'hérédité du cancer doive être acceptée sans discussion.

Y a-t-il d'ailleurs une *hérédité directe* ou y a-t-il au contraire *une hérédité de prédisposition* qui permet à un moment donné le déclenchement de la prolifération néoplasique ?

Seule, à notre avis, la seconde hypothèse peut être acceptée pour le moment, car il est trop facile d'invoquer, sans preuve dûment établie, le rôle de l'hérédité dans la genèse de troubles morbides dont la cause nous échappe. S'il est possible de concevoir un trouble par arrêt ou vice de développement d'origine héréditaire, aboutissant en fin de compte aux diverses malformations tératologiques, s'il est aisé de rattacher à l'hérédité des néoformations tumorales comme les angiomes ou les naevi, il nous semble bien difficile d'admettre que l'hérédité puisse créer un processus néoformatif doué de propriétés reproductrices et prolifératives spéciales. Si les embryomes enfin sont des tumeurs dont l'origine congénitale n'est pas discutable, ceux-ci ne sont pas du cancer, et pour les transformer en tumeur maligne, envahissante et métastasante, il faut qu'un élément nouveau intervienne à un moment donné.

Or, cet élément nouveau n'apparaît que dans certaines conditions qui nous échappent, mais dans lesquelles la prédisposition héréditaire joue très vraisemblablement un rôle.

Contagion. — La notion de la contagiosité du cancer a été, comme celle de l'hérédité, très longtemps en faveur. On la retrouve également dans les vieux textes de la médecine et elle devait tout naturellement trouver un appui dans les théories bactériologiques du cancer. Les partisans de l'origine infectieuse des tumeurs cherchèrent, dans les exemples de contagion des tumeurs, des arguments à l'appui de leur opinion. C'est alors que l'on parla de soi-disant épidémies de cancer. C'est à ce moment également qu'apparaît la notion du cancer, maladie endémique dans certaines contrées, dans certains villages ou mieux encore dans certaines rues ou certaines maisons. Nous avons vu ailleurs ce qu'il fallait penser des « maisons à cancer », notion que l'on peut rapprocher de celle des « cages à cancer » défendue par Borrel, et que les enquêtes poursuivies à l'Imperial Cancer Research Fund, par Bashford et ses collaborateurs, doivent faire définitivement abandonner. « Les maisons à cancer, dit Bashford, comme les cages à cancer, sont un mythe qui a pour effet d'alarmer le public et de gêner les recherches scientifiques ».

On a publié, en faveur de la contagion du cancer, un certain nombre de

faits de « cancer à deux » chez le mari et la femme : une femme, par exemple, est atteinte de cancer du sein, et six mois après, son mari présente un cancer de l'estomac et du foie. Ces faits de transmission apparente du cancer d'homme à homme sont tout à fait exceptionnels, et Roger Williams dans une enquête, poursuivie au Middlesex Hospital, n'a pu relever un seul cas probant de contagion humaine. Dans les statistiques des chirurgiens américains, de Crile et Mayer, entre autres, on ne retrouve aucun cas de contagion de cancer au cours d'interventions chirurgicales, contagion qui aurait dû être fréquente au moment où on opérait sans gants. Il en est de même de la prétendue transmission du cancer par rapports sexuels dont on a rapporté quelques exemples, d'ailleurs très discutables.

A l'heure actuelle, on peut dire qu'aucun fait résistant à une critique sévère, n'a été apporté en faveur de la contagiosité du cancer.

II. — Facteurs de prédisposition locale.

Dans le but de serrer de plus près le problème du cancer, on s'est attaché à préciser les conditions qui, localement, paraissent en favoriser l'éclosion.

L'étude des facteurs de prédisposition locale du cancer, a abouti à la naissance d'une série d'états anatomiques qui précèdent assez régulièrement certaines formes de cancer, si bien qu'on les a dénommés *états précancéreux*.

Cette notion des états précancéreux joue à l'heure actuelle, dans le problème du cancer, un rôle de première importance. Du point de vue scientifique, doctrinal si l'on peut dire, elle nous a conduit à mieux comprendre le développement et l'origine d'un certain nombre de tumeurs malignes.

Du point de vue pratique, nous verrons que la notion des maladies ou des lésions qui paraissent prédisposer au cancer est également du plus haut intérêt pour la lutte sociale.

Darier s'est particulièrement attaché à l'étude des états précancéreux de la peau et des muqueuses. Ménétrier et Orth ont établi les conditions qui créent les états précancéreux au niveau des viscères.

Les affections précancéreuses comprennent : des lésions d'irritation chronique avec état cicatriciel, hyperplasique ou dégénératif; des lésions dystrophiques, c'est-à-dire les états dans lesquels les éléments constitutifs subissent une involution ou une déviation dans l'évolution physiologique normale des tissus comme le sont les dyskératoses de la peau; enfin, des inclusions ou des malformations embryonnaires et des tumeurs bénignes.

Irritations chroniques; traumatismes. — Toutes les irritations qui peuvent aboutir à une lésion dégénérative de la cellule sont susceptibles de créer des états qui jouent un rôle de prédisposition locale dans l'éclosion du cancer.

Ces irritations peuvent être divisées en *mécaniques*, *thermiques*, *chimiques* et *irradiantes*, en comprenant sous ce dernier terme toutes les formes de radiations par rayons lumineux, rayons X, ou rayons électriques. Au point de vue physiologique, c'est moins la nature de l'irradiation que son intensité qui importe.

Irritations mécaniques. — Une action mécanique unique réalise au niveau des tissus les lésions banales et bien connues du traumatisme; si cette action est souvent répétée, elle crée les lésions de l'irritation chronique.

Quels sont les mécanismes de ces lésions tissulaires?

Le *traumatisme unique* met en jeu les fonctions régénératives générales de l'organisme; il peut agir d'une façon négative par suppression subite des tissus préexistants (ce qui permet l'apparition d'une tumeur), ou d'une façon positive en excitant la prolifération et parfois même en l'exaltant.

Le *traumatisme répété* peut exagérer les réactions dégénératives ou prolifératives, et dans ce dernier cas se révéler comme l'un des facteurs les plus aptes à favoriser l'éclosion du cancer.

Les rapports des traumatismes et du cancer ont depuis fort longtemps attiré l'attention des auteurs. Tout d'abord l'observation clinique seule permit de songer à l'origine traumatique du cancer que l'on retrouve souvent notée dans les anciens Traités de médecine. Dans le Dictionnaire de Médecine de 1820, Pouteau cite des cas de passage du squirrhe (tumeur considérée comme bénigne à l'époque) en cancer, sous l'influence de traumatismes divers. Même les partisans des théories humorale et lymphatique, qui soutenaient la prédisposition générale au cancer, admettaient, à côté du cancer par altération lymphatique, l'existence du cancer topique ou local, guérissable, dû à un traumatisme.

La théorie traumatique du cancer basée sur des notions histologiques a été formulée, pour la première fois d'une façon précise, par Virchow et adoptée ensuite par un très grand nombre d'auteurs. Marchand admet la possibilité du cancer traumatique par suite de modifications vasculaires et circulatoires ou par trouble trophique d'origine nerveuse. Rössle, Berger insistent sur l'importance du traumatisme dans le cancer par involution sénile; Fabre-Domergue sur le traumatisme facilitant le début du cancer chez les tarés héréditaires.

Pour ces auteurs le traumatisme agit surtout par son intensité et par la profondeur à laquelle il porte. D'après Brosch la lésion dégénérative ou nécrotique de la cellule est toujours suivie d'une prolifération réactionnelle plus ou moins énergique. Le traumatisme intense aurait donc une influence surtout négative, *lésionnelle*; le traumatisme faible une influence positive, *réactionnelle* et celle-ci agirait en provoquant la croissance atypique des cellules par rajeunissement progressif. Beaucoup d'auteurs se sont ralliés aux conclusions de Brosch. En s'appuyant notamment sur l'existence de la formation de glandes sébacées nouvelles au niveau de l'oreille du lapin irritée chroniquement, Ribbert voyait là un fait confirmatif de sa « théorie de la séclusion »; la séparation des îlots cellulaires par prolifération conjonctive résultant elle-même du traumatisme. D'autres auteurs ont cherché à expliquer ce mécanisme pathogénique suivant leurs conceptions personnelles : retour à l'état embryonnaire des cellules du tissu traumatisé (Kühne); influence des phénomènes circulatoires (Cohnheim, Rössle); enfin localisation élective d'un agent exogène.

Les sarcomes consécutifs à un traumatisme unique paraissent plus fréquents que les épithéliomas; on avait cru pouvoir en conclure qu'un

traumatisme unique était susceptible de provoquer un sarcome, alors qu'il fallait des traumatismes multiples et répétés pour faire un épithélioma.

Il y a dans cette interprétation de nombreuses causes d'erreur dont la principale est la différence qui existe dans la rapidité de développement entre les sarcomes et les épithéliomas; c'est ainsi que l'on a pu croire à l'éclosion subite d'un sarcome jusqu'alors latent et mis brusquement en évidence par un choc traumatique.

Si le traumatisme unique ne semble pas capable de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse, il n'en est pas moins admis, à l'heure actuelle, qu'un traumatisme longtemps répété, peut déterminer une réaction particulière des tissus et créer un état favorable au développement du cancer. On en arrive ainsi à admettre, non pas un *rôle direct*, mais un *rôle indirect* joué par les chocs répétés dans l'éclosion de tumeurs. Nombreux sont, en effet, les exemples de petites tumeurs restées longtemps bénignes qui se sont transformées en cancer à la suite de tentatives d'extirpation incomplète, de grattages ou de liens appliqués par les malades eux-mêmes.

Au contraire il ne faut accepter qu'avec la plus grande réserve les cas publiés en faveur du rôle joué par le traumatisme brusque et unique, dans l'éclosion des tumeurs malignes. Les faits observés pendant la guerre et publiés par différents auteurs, pas plus que ceux que nous avons personnellement consignés n'ont apporté aucun document nettement favorable à cette manière de voir. Nous ne serions pas personnellement éloignés de penser que, pour le cancer comme pour la tuberculose, les traumatismes ne doivent pas être incriminés comme facteurs déterminant des processus hyperplasiques ou néoplasiques.

La question des rapports du traumatisme et du cancer a pris une importance toute particulière pendant la guerre. En 1918, le Sous-Secrétaire d'État du Service de Santé a demandé à l'Association Française pour l'Étude du Cancer son avis, sur les relations qui existent entre le cancer et les traumatismes; ceci dans le but de fixer la responsabilité de l'État à l'égard des militaires devenus cancéreux.

L'Association française a divisé le sujet en plusieurs rapports; *Rapports des Traumatismes et plus particulièrement des Traumatismes de guerre avec le développement des Néoplasmes* (*Menetrier*); *Rapport sur les relations des Néoplasmes cutanés avec les Traumatismes* (*Masson*); *Rapport sur les Cancers de la cavité pharyngienne développés sur Cicatrices de blessures de guerre* (*Walther*); *Relation des Traumatismes avec les Cancers de l'estomac et de l'intestin* (*Lion*); *Relation des Traumatismes du testicule avec les Néoplasmes de cet organe* (*Chevassu*); *Traumatismes et Cancers du sein* (*J. L. Faure*); *Relation des Néoplasmes du rein avec les Traumatismes de Guerre* (*Pasteau*); *Relation des Traumatismes avec les Sarcomes* (*P. Delbet et Brault*). Les conclusions de ces rapports ont été résumées par Darier de la façon suivante :

Pour les cancers épithéliaux externes, ceux de la peau et des muqueuses, des orifices naturels, il est possible et même probable que des cicatrices de guerre de la peau et des muqueuses, ou des fistules consécutives à une blessure reçue en service, pourront devenir le point de départ de cancers.

Jusqu'ici, aucun fait confirmatif de cette manière de voir n'a été publié, ce qui se comprend si l'on se rappelle que ce n'est que très longtemps après l'apparition des lésions inflammatoires ou irritatives chroniques qu'apparaît la prolifération épithéliale maligne. L'avenir jugera de la question.

Pour les cancers épithéliaux internes, ceux du tube digestif, des viscères comme le rein, le testicule ou les autres organes, il y a lieu de faire les mêmes réserves ; aucun fait probant n'a été apporté encore.

Pour les tumeurs conjonctivo-vasculaires, les sarcomes, la question est beaucoup plus délicate, car il faut faire entrer en ligne de compte les considérations suivantes :

Il n'y a guère de point du corps qui, chez le soldat, en temps de guerre n'ait pas été soumis à un traumatisme ; aussi faut-il, avant d'établir un rapport de cause à effet entre le développement d'un sarcome et un traumatisme, être certain que la tumeur ne soit pas antérieure à ce traumatisme. Les chirurgiens n'ont pas relevé jusqu'ici de sarcomes osseux au niveau d'anciens foyers de fractures. D'autre part, il faut remarquer qu'au niveau des régions, comme les mains et les pieds, plus exposées aux traumatismes, les sarcomes sont tout à fait exceptionnels.

Forgue, dans son rapport sur le Cancer et la Guerre, arrive à des conclusions analogues. Pour lui, le traumatisme aigu, unique, est impuissant à lui seul à créer de toutes pièces une tumeur maligne chez un sujet sain et non prédisposé ; ordinairement, le traumatisme se borne ou bien à accélérer et à aggraver une tumeur pré-existante ou bien à révéler une tumeur latente.

Bérard est le seul auteur qui semble favorable à l'origine traumatique des tumeurs ; sur 71 militaires ou mobilisés atteints de cancer, il note 7 cas qui semblaient relever de causes traumatiques : 3 ont succédé à de petits traumatismes ou à des irritations répétées, et 5 à des traumatismes violents et uniques. Ces cas nous semblent discutables.

Irritations chimiques. — La plus anciennement incriminée dans l'étiologie du cancer est le *charbon*. En 1775, Percival Pott décrivait une affection du testicule assez fréquemment observée chez le ramoneur anglais, le *chimney-sweep disease*, considéré jusqu'alors comme d'origine syphilitique et dont il démontra la nature cancéreuse. Cette affection débute par une petite ulcération localisée au pôle inférieur du testicule, ulcère sanieux parcheminé, auquel on a donné le nom de *poireau de la suie* ou *soot-wart*. Bientôt l'ulcération envahit les bourses, le testicule, le cordon spermatique, les ganglions de l'aine et la cavité abdominale. Des constatations analogues furent faites par d'autres auteurs et Curling vit — chez un jardinier qui arrosait de suie ses plantes avec le dos de la main — se développer à cet endroit un cancer. Will observa des tumeurs analogues sur les pieds des femmes chargées de tasser le charbon avant l'emballage ; Paget au niveau de l'oreille d'ouvriers portant sur le dos des sacs de charbon. Turine (de Genève) et Manouvrier retrouvent la même affection chez les chauffeurs de fourneaux dans les mines, surtout au niveau de l'angle du nez, par suite de frottement répété avec des mains couvertes de suie. Il s'agit, au point de vue anatomo-pathologique, d'épithéliomas baso ou spino-cellulaires qui sont

devenus moins fréquents depuis qu'on a prescrit les mesures d'hygiène nécessaires.

Il est intéressant de noter que parmi les ouvriers manipulant le charbon, le cancer est rare chez les mineurs soumis aujourd'hui dans tous les pays à certaines lois d'hygiène, alors qu'il est fréquent chez les ramoneurs et les porteurs des docks qui ne sont astreints à aucune réglementation.

Fig. 1. — Épithélioma du dos de la main développé sur radiodermite, chez une infirmière.
(Coll. du Laboratoire d'Anatomie Pathologique).

Les dérivés du charbon, comme le *goudron* ou la *paraffine* sont également capables de produire du cancer. Le goudron obtenu par distillation sèche de l'anthracite est nettoyé dans de grands mortiers en fonte, épuré par des acides, puis des alcalis forts et redistillé dans de larges réservoirs en fonte. Les produits de cette distillation, dont la paraffine seule nous intéresse, sont reçus dans des récipients en fer-blanc, retirés en bloc à la main, et fragmentés à la machine. Les ouvriers exposés aux éclaboussures du goudron bouillant et ceux chargés du raclage des boîtes de paraffine présentent souvent une dermite eczémateuse, puis verruqueuse qui peut être le point de départ de cancers cutanés; c'est ce que l'on a appelé la *gale du goudron* ou de *la paraffine*, qui est un épithélioma malpighien, habituellement spinocellulaire.

Ce *cancer du goudron* semble n'apparaître que chez des individus prédisposés; certains ouvriers, peu de temps après leur entrée dans l'usine, font du cancer, d'autres, au contraire en sont préservés durant toute leur vie. Le goudron chimiquement pur semble inoffensif, tandis que les paraffines lourdes paraissent être particulièrement irritantes.

Parmi les autres produits de distillation de l'anthracite, on a également incriminé le *pétrole* et les *créosotes*; les produits naphtoliques ou aniliniques peuvent provoquer des hématuries et des lésions vésicales, parfois suivies de tumeurs de la vessie.

Le *phosphore* ne paraît pas jouer le rôle qu'on lui a attribué pendant un certain temps. Il en est de même du *tabac*, dont l'action dans l'étiologie du cancer de la bouche et de la langue est actuellement discutée. Cependant les statistiques montrent que le cancer est assez fréquent chez les ouvriers des manufactures de tabac.

L'*arsenic*, on le sait, détermine souvent par l'usage interne des lésions de

la peau bien connues des dermatologistes : ce sont les dermites arsenicales caractérisées plus particulièrement par une teinte foncée des téguments (acanthosis nigricans). Ces lésions peuvent aboutir également au cancer : c'est le *cancer arsenical*, bien décrit par Bazin. Bayet, qui a étudié tout particulièrement cette question dans ces dernières années, croit que le cancer du goudron, observé chez les ouvriers, est dû à la quantité d'arsenic contenu dans ce corps. Les expériences récentes de Fibiger sur le cancer du goudron chez les animaux ne semblent pas plaider en faveur de cette manière de voir.

Irritations physiques. — Parmi les agents physiques incriminés dans

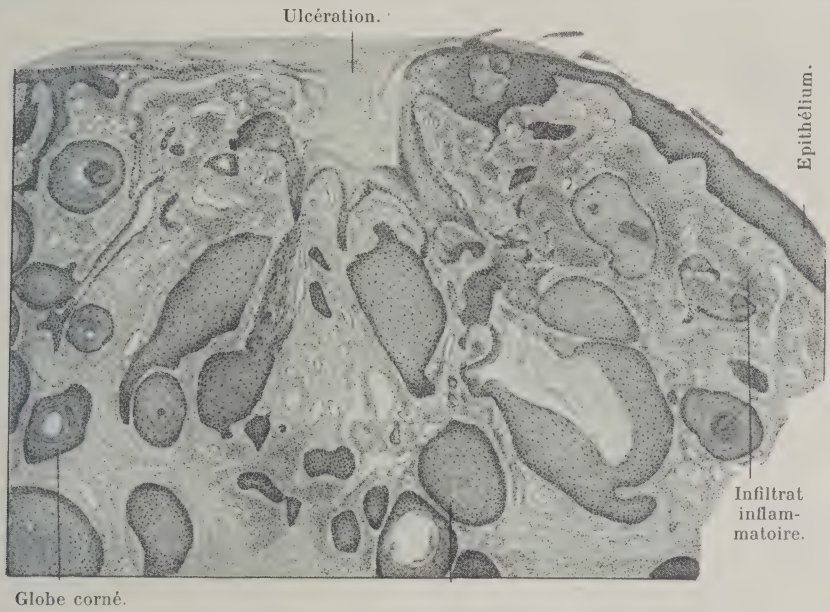


Fig. 2. — Examen histologique de la pièce de la figure précédente. Sur ce fragment on note : en surface, l'ulcération, et en profondeur les coulées et les boyaux épithéliaux. La structure histologique de ceux-ci montre que la lésion est au stade de transition entre la radiodermite hyperplasique et l'épithélioma (Gr. : 35/1) (Roussy).

l'étiologie du cancer, le plus anciennement connu est la lumière solaire. On connaît la fréquence du cancer de la peau chez les marins et les individus exposés aux intempéries, depuis que Victor Serré (1844) en publia les premières observations. D'autre part, il existe une affection congénitale de la peau, le xeroderma-pigmentosum, qui semble avoir un rapport avec l'exposition aux rayons solaires, en particulier avec la partie violette du spectre (Lesser, Besnier, Darier) et qui aboutit souvent au cancer. Chez les marins, on peut observer une maladie très semblable qui aboutit également à une atrophie cutanée avec migration du pigment, hyperémie, hyperkératose, et cancer consécutif.

Certains auteurs ont voulu voir dans les maladies dues aux rayons lumineux des altérations des couches pigmentaires, mais, à l'heure actuelle, il semble que l'on doive plutôt incriminer l'action sensibilisatrice des rayons

ultra-violets sur les cellules vivantes, effet tout à fait analogue à ceux dont nous avons parlé à propos de l'action des phénomènes mécaniques irritatifs. Ce sont soit des lésions cellulaires dégénératives suivies de nécrose (Darier), soit des actions prolifératives exagérées (Chinann). En général, le cancer cutané dû aux radiations ultra-violettes a une évolution lente, essentiellement torpide, il peut évoluer longtemps localement et même guérir.

Les lésions cutanées provoquées par les rayons X ou les rayons β et γ du radium sont biologiquement tout à fait semblables à celles que nous venons de décrire. L'exposition prolongée de la peau aux radiations du tube de Crookes provoque des radiodermites caractérisées d'abord par des lésions

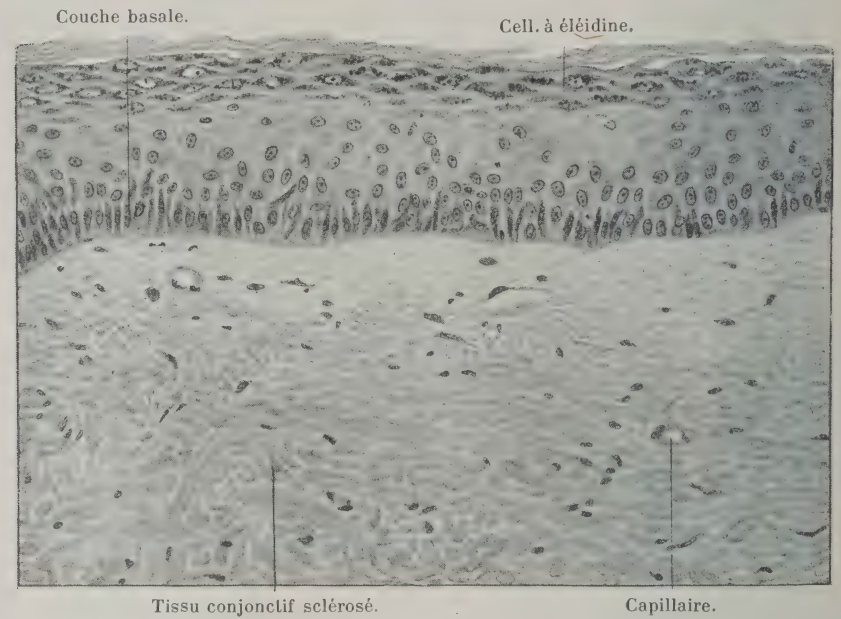


Fig. 3. — Radiodermite atrophique. A noter la diminution d'épaisseur de l'hypoderme, la disparition des bourgeons inter-papillaires et la sclérose du derme. (Gr. : 275/1.) (Roussy).

atrophiques (radiodermites atrophiques), puis par des lésions prolifératives (radiodermites prolifératives). Ces dernières aboutissent fréquemment au cancer. C'est le 21 octobre 1902, que Frieben en présenta le premier cas à la Société médicale de Hambourg : chez un homme de 55 ans qui avait été longtemps traité par les rayons X apparut une ulcération chronique du dos de la main, qui se transforma en cancer et nécessita l'amputation du bras. Dès lors, le *cancer des radiologistes* était connu et les observations des nombreuses victimes de l'action des rayons X se multiplièrent dans tous les pays; elles ont trait surtout aux radiographes de la première heure qui ignoraient à la fois les dangers de l'action des rayons X et les moyens de se protéger, moyens qui heureusement sont mieux connus aujourd'hui.

Pour les rayons β et γ du radium, il en est de même et nous reviendrons plus loin en détail sur cette question à propos de l'étude biologique de

l'action du rayonnement sur les tissus. Qu'il nous suffise de rappeler ici que le radium, comme les rayons X, détermine des lésions cutanées chroniques qui, elles aussi, peuvent être le point d'origine du cancer, ainsi que le démontre la fréquence de tumeurs malignes chez les ouvriers manipulant le radium. Nous verrons au chapitre du Cancer expérimental, que l'action des rayons X, comme celle du goudron, a été utilisée avec succès pour reproduire expérimentalement le cancer chez les animaux.

États hyperplasiques et cicatriciels. — Ils forment une partie impor-

Fig. 4. — Crasse sénile à type verruqueux; fragment prélevé au niveau du tronc chez un homme de 70 ans. (Gr. : 15/1.)
(Roussy).

tante des états précancéreux et ce sont sur eux que Ménétrier a plus particulièrement attiré l'attention dans ces dernières années.

Au niveau de la peau, la plupart des maladies chroniques comme l'acné, l'eczéma, le psoriasis, le zona, le lupus, ainsi que toutes les formes de tuberculose ou de syphilis cutanées, le rhinosclérome, peuvent être le point de départ de cancers cutanés. Chez le vieillard, les taches de *kératose sénile*, dites encore *crasse sénile*, se transforment souvent en cancroïde de la face. Il en est de même des lésions ulcéreuses, banales ou mal définies comme le mal perforant plantaire, l'ulcère variqueux (Clément-1868), ou encore des brûlures à évolution chronique. Une illustration de ce dernier fait nous est fournie par le cancer des populations des hauts plateaux du Cachemire qui ont pour habitude de se chauffer le ventre avec de petits paniers contenant des charbons brûlants (*kangri*) qu'elles mettent sous

leurs vêtements au contact de la peau : c'est le *Kangri-cancer* des auteurs anglais. On connaît également des exemples de cancer développé sur des fistules anciennes, tuberculeuses ou ostéo-myélitiques, des fistules urinaires, anales ou otitiques, des fistules par projectile.

Fig. 5. — Indigène du Cachemire se chauffant le ventre avec de petits paniers « Kangri » (d'après Bashford).

Les réactions cicatricielles sont souvent le point de départ de processus néoplasiques. Clément a montré que le cancer par cicatrice pouvait naître de quatre façons différentes : par hyperplasie des cellules épithéliales restées sur place; par formation, avant la naissance, de nodules épithéliaux embryonnaires ou, à l'âge adulte, irritation cicatricielle de nodules préformés par production de cellules épithéliales à la base de bourgeons charnus; enfin par hypertrophie d'une ou plusieurs papilles au centre de la cicatrice. A côté du cancer cicatriciel par brûlure de la peau qui est le plus fréquent, il faut placer celui qui est consécutif aux gelures et les cancers développés sur cicatrice opératoire, pouvant apparaître après un temps plus ou moins long (6-7 ans); dans ces cas il s'agit le plus souvent d'épithéliomas.

Fig. 6. — Panier à charbon (Kangri).

Au niveau des muqueuses on connait la fréquence du cancer développé sur les plaques de leucoplasie, qu'il s'agisse de leucoplasie linguale, buccale, vulvo-vaginale ou du gland, et l'on sait que très souvent, mais non toujours, elles sont de nature syphilitique; ceci nous amène à souligner encore une fois le rôle de prédisposition au cancer joué par la syphilis. Pour les muqueuses digestives, les lésions chroniques de l'œsophage et surtout celles de l'estomac ou de

l'intestin sont souvent le siège de cancers; l'ulcère simple de l'estomac, plus rarement celui du duodénum. peut être l'origine d'un épithélioma, c'est l'*ulcéro-cancer*. On connait la fréquence des rapports entre les cirrhoses du foie et le cancer et l'on sait, depuis Hanot et Gilbert, qu'une des formes fréquentes du cancer primitif du foie, naît dans un foie scléro-adénomateux : c'est l'*adéno-cancer avec cirrhose*. La vésicule biliaire lithiasique est le point de départ fréquent d'une tumeur maligne. De même, au niveau du poumon les réactions lentes, chroniques, aboutissant à des métaplasies épithéliales de la muqueuse bronchique, sont fréquemment le point de départ de transformations malignes. Ménétrier a insisté sur le rôle joué par ces lésions broncho-pulmonaires chroniques dans le cancer du poumon et les cancers pulmonaires des mineurs de Schneeberg sont des faits de même ordre. Rappelons encore la fréquence des tumeurs malignes au niveau de la muqueuse urinaire altérée : l'épithélioma du rein, greffé sur une néphrite chronique; celui du bassinet sur lithiase rénale; cancer de la vessie dans la bilharziose; des voies urinaires inférieures, notamment de l'urètre et de la prostate, dans les blennorragies anciennes.

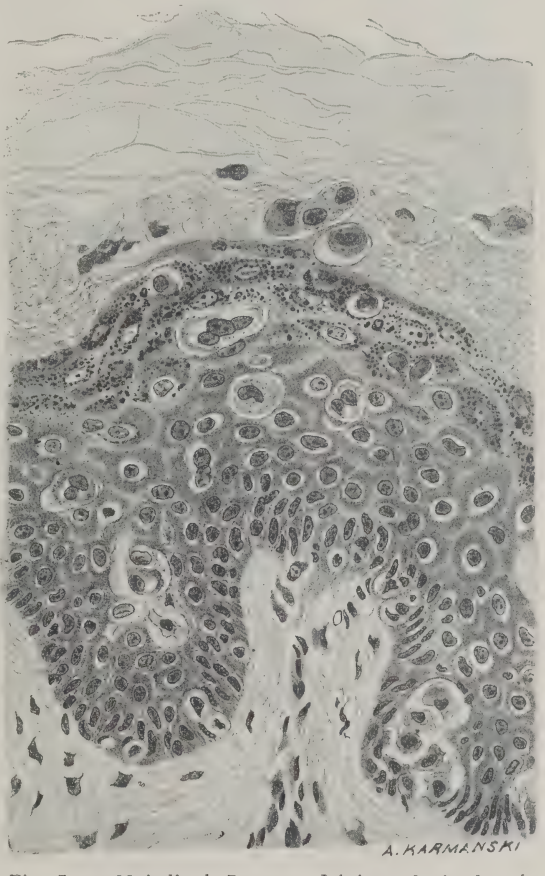


Fig. 7. — *Maladie de Paget.* — Lésions du 1er degré. Cellules dyskératosiques isolées ou groupées aux différents étages de l'épiderme et jusque dans la couche cornée. (Gr. 400/1). D'après Darier.

Les lésions dystrophiques de la peau ou dyskératoses ont été particulièrement étudiées par Darier qui a bien montré leur rapport avec le cancer.

Ils comprennent la dyskératose de Paget et la dyskératose de Bowen. Darier a proposé le mot de « dyskératose » pour désigner une altération des cellules malpighiennes caractérisée par le fait qu'un certain nombre d'entre elles se séparent de leurs congénères (ségrégation) et s'en différencient par des modifications de leur cytoplasme et de leur noyau. Ces

modifications rappellent, mais d'une façon viciée, l'évolution cornée de la cellule du corps de Malpighi.

La maladie de Paget, fréquente chez la femme, rare chez l'homme, est une affection qui siège presque toujours au sein, exceptionnellement dans la région anogénitale; elle consiste en une plaque eczématiforme, granuleuse, érosive, puis ulcéreuse qui, très souvent, sinon toujours, se transforme en épithéliome.

Fig. 8. — *Cancer de la maladie de Paget.* — Son point de départ dans les bourgeons interpapillaires de l'épiderme de l'aréole. (Gr. : 170/1). D'après Darier.

Le cancer de la dyskératose de Paget débute, soit sur le mamelon rétracté, soit sur un point quelconque de la plaque extensive, soit encore dans la glande mammaire. L'adénopathie axillaire est presque constante, les métastases fréquentes ainsi que les récidives après opération.

Au point de vue histologique, il prend son origine soit dans les galactophores, soit dans l'épiderme de l'aréole. Dans le premier cas, les galactophores sont dilatés, remplis d'un épithélium dyskératosique que l'on peut suivre en profondeur jusqu'à un bourgeonnement latéral. Dans le second, l'épiderme dyskératosique est en continuité ou en contiguïté avec les amas épithéliaux infiltrant la superficie du derme. Ces amas, de forme variable, ainsi que le montre la figure ci-jointe (fig. 8), sont constitués par des éléments d'un caractère assez spécial. Les cellules ne sont ni du type spino-cellulaire ou

baso-cellulaire, ni du type cylindrique glandulaire. Elles ressemblent aux cellules dyskératosiques de la maladie de Paget, avec cette différence qu'un grand nombre d'entre elles semblent incluses dans d'autres cellules, lesquelles sont aplaties en croissant ou en anneau; d'où le nom de *cellules à manteau* que leur a donné Darier.

La maladie de Bowen ou *dyskératose lenticulaire et en disque* n'a pas de prédilection pour l'un des sexes et peut apparaître dans n'importe quelle région des téguments. Elle est caractérisée par des taches lenticulaires ou en disque, de couleur rose terne, peu infiltrées, parfois saillantes. Au bout

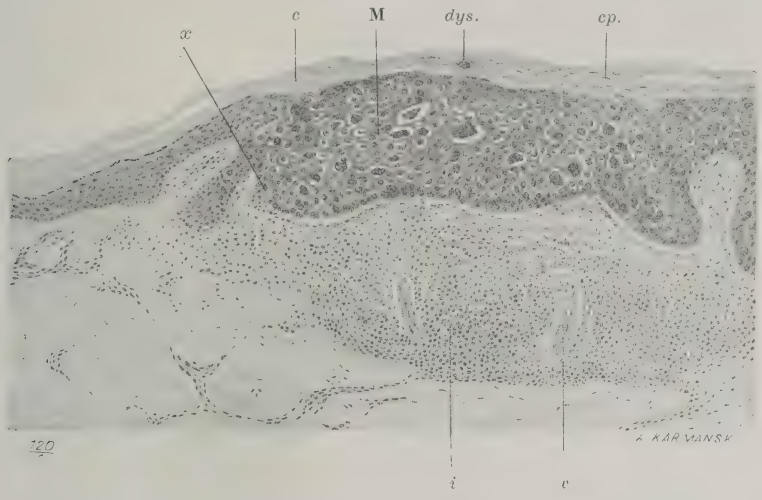


Fig. 9. — *Maladie de Bowen.* — Bord d'une plaque typique. (Gr : 120/1).

x, Limitation remarquablement nette des lésions. — *c*, couche cornée épaissie. — *c. p.*, parakératose. — M, corps muqueux avec cellules disparates, vacuolisées, dont un bon nombre ont un noyau nain ou au contraire énorme et difforme (dyskératose). — *dys.*, cellules dyskératosiques dans la couche cornée. — *i*, infiltrat cellulaire dense du corps papillaire; remarquer sa limitation nette du côté du chorion, qui est presque normal. — *v*, vaisseau sanguin dilaté. (D'après Darier.)

d'un temps extrêmement variable, l'une ou plusieurs de ces taches peuvent se transformer en tumeur maligne.

Le cancer de la dyskératose de Bowen revêt parfois une extension en surface considérable. Il se généralise rapidement aux ganglions et aux viscères.

Au point de vue histologique, il se présente comme étant une propagation en profondeur de la dyskératose épidermique. Les travées épithéliales sont constituées par des cellules malpighiennes irrégulières, souvent œdémateuses et contenant des noyaux énormes, multiples et monstrueux. Souvent le centre des amas épithéliaux est nécrosé.

Frappé par l'analogie qui existe entre les altérations cellulaires de ces dyskératoses et de celles des nævi cellulo-pigmentés ou non, Darier pense qu'il s'agit, dans les trois cas, d'un processus de même nature. Il admet donc que les maladies de Paget et de Bowen peuvent être considérées comme des maladies naeviques. Leurs cancers, celui de Paget, celui de

Bowen et les épithéliomas naeviques ont non seulement une structure très analogue et un mode de développement à peu près pareil, mais encore une évolution clinique presque identique.

Les inclusions embryonnaires apparaissent sous quatre aspects différents (Ribbert).

1° Au cours du développement embryonnaire, des organes entiers peu-

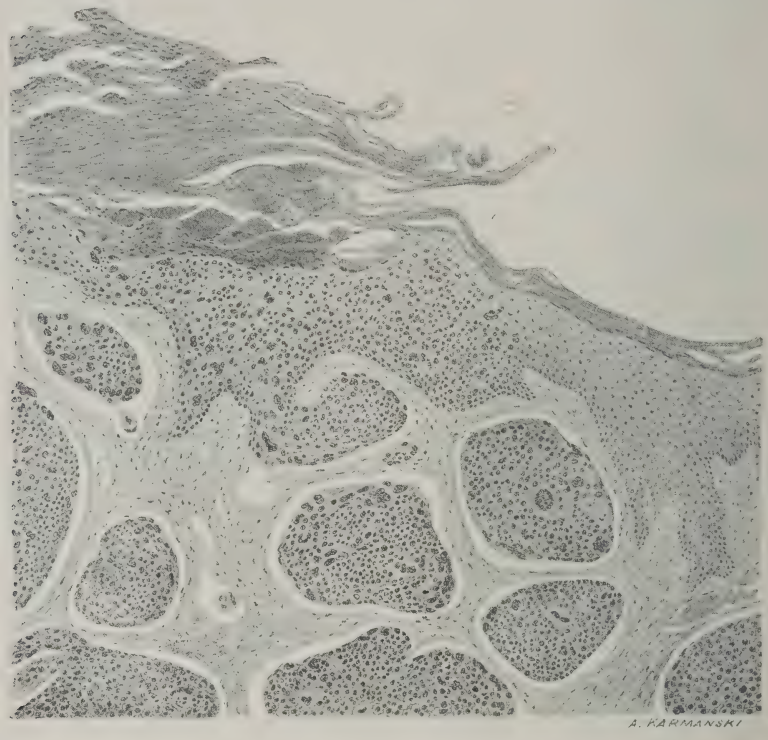


Fig. 10. — *Dyskératose de Bowen et son cancer* (Gr. : 75/1).

Au haut de la figure, épiderme de revêtement, normal à droite, dyskératosique et bourgeonnant à gauche, où il est recouvert d'une épaisse squame parakératosique et croûteuse; remarquer la limitation nette des lésions épidermiques. Les amas épithéliaux sous-jacents ont la même structure que l'épiderme dyskératosique. Les cellules sont inégales; un grand nombre d'entre elles ont des noyaux énormes, monstrueux ou multiples. Le stroma de la tumeur est fibreux, sans réaction inflammatoire. (D'après Darier.)

vent être formés en surnombre comme organe accessoire. Des tumeurs peuvent se développer aux dépens de ces organes ou fragments d'organe, ainsi que l'on en a rapporté des exemples (corps thyroïde, thymus, pancréas, utérus, ovaire, surrénale, glandes mammaires accessoires).

2° Plus souvent, ce sont des îlots d'éléments cellulaires plus ou moins volumineux qui se retrouvent isolés dans un organe ou un tissu (*embryome* de Wilms). Ce sont, par exemple, les inclusions de surrénales, retrouvées dans différents organes comme le rein, l'utérus, l'ovaire, etc.... Ce sont

également les cellules hépatiques aberrantes dans la vésicule biliaire ou dans le pancréas, des cellules pancréatiques retrouvées dans la paroi stomacale, ou encore des îlots épidermiques ou lymphopoïétiques retrouvés en de nombreux endroits.

Les *Nævi* appartiennent à ce groupe; ceux qui se transforment parfois en cancer sont du type appelé verrue molle, nævi tubéreux ou cellulaires, lentigos (ou vulgairement grain de beauté), c'est-à-dire les nævi pigmentaires et les nævi tubéreux non vasculaires. Ils ne sont pas strictement congénitaux, car on peut les voir s'étendre ou regresser, apparaître à la puberté et même à la vieillesse ; on peut les considérer comme des difformités circonscrites de la peau d'origine embryonnaire en involution, survenant à un âge quelconque et évoluant avec une grande lenteur.

3° Dans le troisième groupe se rangent les organes imparfaitement développés ou même parfois complètement malformés, comme la persistance des fistules congénitales d'origine branchiale, les lobes aberrants du corps thyroïde, la persistance du canal thyréoglosse, la persistance de certains kystes à revêtement épithélial cylindrique, parfois avec bordure en brosse, dans l'œsophage, le péritoine, le foie, le pancréas, l'hypophyse, etc... Tous ces organes persistants peuvent être, et sont souvent le siège de tumeurs habituellement bénignes; qu'il nous suffise simplement de rappeler ici la fréquence des branchiomes et des kystes congénitaux du cou.

4° Enfin, l'involution incomplète d'organes appelés à disparaître au cours du développement normal de l'organisme humain laisse persister des organes ou des restes dits embryonnaires qui peuvent être l'origine de tumeurs. Dans ce groupe entrent les tumeurs d'origine wolfienne, les tumeurs sacro-coccygiennes, celles de l'ombilic, les chordomes et sympathomes, et enfin une partie des tumeurs dentaires (kystes dentifère et non dentifère, épithélioma adamantin) et les *nævi*.

Tumeurs bénignes. — La question des rapports des tumeurs bénignes et malignes a dominé pendant très longtemps l'étude du cancer.

Si quelques auteurs refusent encore à une tumeur bénigne la possibilité de se transformer en tumeur maligne sous prétexte qu'ils n'ont jamais pu saisir histologiquement le moment précis de cette transformation, il semble généralement admis par tous les anatomo-pathologistes, qu'une tumeur bénigne peut être le point de départ d'un cancer. Certains, comme Ménétrier, vont beaucoup plus loin, et ne sont pas éloignés de penser qu'à tout cancer doit répondre un stade antérieur de tumeur bénigne qui, très souvent, passe inaperçu. Nous ne pouvons, pour notre part, accepter cette opinion, pas plus que nous ne pensons que le stade d'hyperplasie irritative ou inflammatoire soit une des étapes par lesquelles doive passer nécessairement le processus cancéreux.

La transformation possible d'une tumeur bénigne en tumeur maligne nous explique la difficulté que l'on a parfois pour en faire le diagnostic différentiel. Si, dans l'immense majorité des cas, une tumeur bénigne est localisée, circonscrite, encapsulée, et qu'elle se distingue par cela des tumeurs malignes qui sont envahissantes, destructives, métastasantes et

récidivantes, ces caractères distinctifs peuvent faire défaut. Il en est de même des caractères tissulaires : bouleversement architectural et monstruosité cellulaire. On comprend donc que le diagnostic entre les tumeurs bénignes et malignes soit extrêmement difficile, lorsque l'examen est fait au moment de la transformation d'un type dans l'autre. C'est ainsi que les anciens auteurs, les cliniciens notamment, parlaient du *goitre métastatique*, c'est-à-dire d'un goitre (tumeur bénigne) faisant des métastases au niveau du squelette, ou encore de l'*adénome malin du sein* : adénome, parce que tumeur encapsulée et circonscrite du sein, mais malin, parce que faisant des métastases ganglionnaires. Ces faits nous montrent que dans certaines conditions, le critérium tant clinique qu'anatomo-pathologique peut être insuffisant pour le diagnostic différentiel entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne.

Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il existe de nombreux exemples de transformation d'une tumeur bénigne en tumeur maligne : adénome du sein se transformant en épithélioma, papillome de la vessie devenant cancer, adénome du foie en transformation néoplasique, etc. De même on connaît des exemples de transformation maligne de tumeurs embryonnaires comme les kystes dermoïdes de l'ovaire ou les branchiomes du cou. Remarquons en passant que cette transformation des tumeurs embryonnaires, qui sont habituellement bénignes au sens anatomo-pathologique du mot, est rare; personnellement, nous n'en possédons que fort peu d'exemples. Les tumeurs conjonctives comme les tumeurs épithéliales peuvent subir la transformation néoplasique et il est fréquent de voir un fibro-myome de l'utérus devenir un sarcome.

Ces faits ont une réelle importance pratique car ils nous montrent que les tumeurs bénignes, comme les états hyperplasiques inflammatoires, constituent un état précancéreux : *d'où la nécessité de traiter le plus tôt possible toute tumeur bénigne surtout enflammée.*

L'existence de tumeurs bénignes multiples au voisinage d'un cancer est très souvent observée en clinique, comme par exemple les *poly-adénomes* de l'estomac, de l'intestin ou du rectum à côté d'un épithéliome du tube digestif. Ces faits ont été interprétés différemment par les auteurs : les uns, avec v. Hansemann, considèrent l'évolution néoplasique bénigne comme contingente et même secondaire au développement du cancer; les autres, avec Ménétrier, pensent que l'élément prolifératif bénin est le premier en date. Il est vraisemblable que les deux hypothèses sont vraies.

III

LA BIOLOGIE DU CANCER

L'étude biologique du cancer comporte l'étude générale des processus cancéreux, c'est-à-dire l'analyse de la nature de ce processus et de son évolution complète, de son début à sa terminaison.

Le processus cancéreux comprend, nous l'avons déjà dit, deux phases principales. Dans la première, la cellule normale se transforme en cellule cancéreuse; dans la seconde, la cellule cancéreuse prolifère, forme le nodule tumoral, se généralise et finit par déterminer la mort du sujet porteur de cancer. Ceci revient à distinguer : 1° « la cancérisation de la cellule »; 2° « la cancérisation de l'organisme ».

La première phase est le phénomène princeps et spécial du cancer; c'est de lui que découlera toute l'évolution ultérieure du processus néoplasique. La seconde, au contraire, ne représente qu'un phénomène biologique banal, phénomène de multiplication et d'accroissement commun à tous les êtres vivants unis ou pluri-cellulaires.

Le *problème du cancer se résume donc à un problème cellulaire*, et ce sera faire l'étude de la biologie générale des processus cancéreux que d'étudier la biologie propre à la cellule cancéreuse elle-même.

L'étude étiologique du cancer nous a fait connaître les causes générales qui permettent ou favorisent la cancérisation de la cellule. L'étude biologique va nous conduire à pénétrer plus à fond dans le mécanisme intime du phénomène et à nous demander en quoi consiste la cancérisation cellulaire, c'est-à-dire l'acquisition de propriétés nouvelles, prolifératives et destructives, associées généralement à la dédifférenciation cellulaire.

Le processus endo-cellulaire de la cancérisation est en rapport avec des modifications de la constitution même de la cellule dont il y a lieu d'envisager les diverses modalités du point de vue *morphologique*, *chimique*, *physique* et *physio-pathologique*. Nous conservons pour l'instant avec les classiques, cette division, quoique les acquisitions récentes de la cytologie moderne aient considérablement modifié nos connaissances sur la structure cellulaire normale.

L'histologie moderne tend en effet à abandonner de plus en plus l'étude de la cellule morte pour s'attacher à celle de la cellule vivante, procédé qu'avaient utilisé les premiers micrographes et que les perfectionnements de techniques, de fixations et de colorations avaient fini par faire complètement abandonner. L'emploi de l'ultra-microscope, de la photographie aux rayons ultra-violets, de la cinématographie microscopique, des cultures cellulaires et des colorations vitales sont autant de méthodes qui nous montrent, que sinon tout, du moins beaucoup de choses sont à modifier dans les descriptions classiques de la structure cellulaire. On tend à rapprocher de plus en plus la structure morphologique cellulaire de sa composition chimique et physique, et avec les histologistes modernes, comme Prenant,

Bouin et Policard, on arrive à la conception de l'histo-physiologie qui remplace l'ancienne histologie morphologique. En histo-pathologie, d'une façon générale, et plus particulièrement en cancérologie, ces nouvelles idées commencent à peine à être introduites et n'ont encore rien apporté de bien nouveau dans la question; ce sera peut-être l'œuvre de l'avenir. C'est pourquoi, et jusqu'à plus ample informé, on ne peut renverser les notions acquises jusqu'à ce jour; les modifications objectives des éléments cellulaires mises en valeur par des procédés de technique peuvent être artificiels, mais ils n'en conservent pas moins en histologie pathologique une réelle valeur, en ce sens que, par comparaison avec la cellule normale, ils font apparaître dans la cellule pathologique des modifications de sa composition biologique. Après avoir étudié la cellule cancéreuse nous verrons comment ces modifications nous semblent pouvoir être interprétées.

§ 1. — ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DE LA CELLULE CANCÉREUSE

Du point de vue morphologique, la cellule cancéreuse diffère de la cellule normale par son volume, par les caractères de son cytoplasme et de son noyau, par ses modes de reproduction et enfin par ses diverses transformations évolutives.

Le **noyau** présente une forme ronde, ou plus ou moins ovoïde. Il est nettement isolé du protoplasma par une condensation de sa substance fondamentale propre. Cette zone condensée apparaît réfringente à l'examen direct de la cellule non colorée, et l'on s'accorde à la considérer comme une membrane plus ou moins nettement constituée; dans l'espace circonscrit par la membrane existe un réseau chromatinien suspendu dans un liquide nucléaire en principe achromatique. Ce réseau chromatinien est constitué par des grains de nucléine, égrainés sur des filaments de linine; dans certains cas les grains qui le constituent sont séparés par des espaces visibles; dans d'autres cas, on observe une augmentation de la substance nucléinique qui déborde le réseau de linine sous-jacent et peut arriver même à remplir le sac nucléaire. Or, comme la nucléine se colore particulièrement bien par les colorants nucléaires, la cellule cancéreuse présente souvent un noyau fortement coloré et sombre qui se distingue très facilement de celui des cellules normales environnantes. Cette hyperchromatophilie nucléaire peut donner au tissu néoplasique un type histologique assez particulier pour devenir un élément de diagnostic différentiel important. A côté de ce réseau, on trouve dans le noyau de la cellule néoplasique des nucléoles qui y sont libres ou en nombre variable, accolés au réseau; ils sont composés d'une substance probablement très voisine de celle des éléments précédents et à laquelle on a donné le nom de para-nucléine.

Caryocinèse. — La cellule cancéreuse présente comme principal caractère biologique l'augmentation de ses fonctions de reproduction, qui se traduit par les différentes figures de divisions cellulaires : la *division directe* ou *amitose*, et la *division indirecte* ou *mitose*. Les mitoses s'y rencontrent suivant le type normal, mais on en trouve en outre d'anormales par leur nombre, par le volume et le mode d'agencement des chromosomes, et la

disposition des asters mitotiques. C'est ainsi qu'il existe des mitoses hyper- ou hypochromatiques, des mitoses géantes ou naines et des mitoses atypiques par fragmentation granuleuse des anses; enfin, des mitoses doubles, triples ou même plus nombreuses dans une seule cellule. Dans ce cas, on trouve soit deux ou plusieurs asters indépendants ou croisés, soit des dispositions astériques en losange à trois ou à cinq, ce qui rend les mitoses très asymétriques et pluripolaires. Exceptionnellement, ce nombre de pôles peut aller jusqu'à 15 ou 20. Les noyaux produits par ces mitoses atypiques sont forcément de volume inégal et leur évolution ultérieure est très différente suivant les cas.

Les noyaux riches en chromatine donnent souvent naissance à des mitoses hypergénétiques; les noyaux hypochromatiques, au contraire, peuvent aboutir soit à des mitoses abortives avec disparition de noyaux, soit à des mitoses avec réduction de cellules très semblables à la mitose hétérotypique des cellules sexuelles. Ceci a amené quelques auteurs à établir un parallèle entre ces deux sortes de cellules et a été la base de la théorie karyogamique du cancer.

On a attribué une importance particulière à certaines mitoses qui se font en couronne au lieu de grain (Boveri, Hertwig), ou encore aux mitoses avec répartition inégale de la chromatine (Hansemann), mais il ne semble pas que ce fait ait la valeur qui lui a été attribuée. La chromatine peut se disposer en bande ondulée ou spiralée en cercles parallèles (tonnelets), en boules éparses et inégales; dans une même figure mitotique on peut trouver plusieurs mitoses en formes d'Y ou d'X, mais ces différents aspects semblent relever plutôt de la composition momentanée, accidentelle du cytoplasme et des conditions physiques de sa composition colloïdale que d'un état fixe ou de l'influence d'un centrosome.

On a voulu établir une relation entre la fréquence ou la forme atypique des mitoses et la malignité des tumeurs. En effet il est possible de trouver parfois un parallélisme entre l'un et l'autre, les tumeurs très « atypiques » nous en fournissent un exemple. Cependant ce fait est loin d'être constant et dans des tumeurs relativement bénignes comme le cancer baso-cellulaire de la peau on peut voir des mitoses très nombreuses et très atypiques.

Le protoplasma cellulaire n'est pas toujours au point de vue de son volume en rapport fixe avec le noyau; l'étude de ce rapport (*Keimplasma-relation* des auteurs allemands) a été particulièrement poursuivie en vue d'y trouver un signe différentiel de diagnostic : l'hypertrophie du noyau par rapport au protoplasma étant un des caractères de la cellule cancéreuse. Bien qu'il soit inconstant, ce fait nous paraît suffisamment fréquent dans les tumeurs malignes pour avoir une certaine valeur. Comme le noyau, le cytoplasme est limité par un épaississement réfringent de ses couches périphériques qui l'isolent de son entourage; cette limite plus ou moins prononcée dans certains épithéliomas atypiques, manque presque totalement dans certaines tumeurs conjonctives, notamment dans les sarcomes riches en cellules plasmodiales.

On a prétendu que dans les cellules cancéreuses le corps protoplasmique était particulièrement riche en granulations, mais cela n'est pas la

règle. La cellule cancéreuse ne présente aucun caractère structural particulier, mais, selon l'état évolutif où elle se trouve, elle présente des aspects plus ou moins finement granuleux, avec parfois présence de petites vacuoles; c'est-à-dire que, dans certains cas, l'état colloïde de la cellule est plutôt en *hydrogel*, dans d'autres plutôt en *hydrosol*. La fixation par les sels de métaux ou par les acides organiques peut être la cause de ces modifications morphologiques qui d'ailleurs diffèrent peu de celles des cellules non cancéreuses.

Enfin, si l'on peut retrouver dans le protoplasma des cellules néoplasiques des mitochondries, il semble par contre que les granulations d'Altmann y manquent très souvent; ces éléments protoplasmiques hautement différenciés sont encore plus rares dans les sarcomes que dans les épithéliomes et certains auteurs ont proposé de se baser sur la présence ou l'absence de granulations d'Altmann pour faire la diagnostic de cancer.

Le cytoplasme de la cellule cancéreuse présente non seulement des modifications de son volume et de sa forme, mais également de sa structure intime et de sa composition chimique albumineuse : le protoplasma fixe intensément les colorants; cette hypercolorabilité analogue et parallèle à celle du noyau donne souvent sur les préparations histologiques une teinte plus foncée très caractéristique à la zone néoplasique.

Il est possible que la condensation intra-cellulaire et l'augmentation des albumines protoplasmiques correspondent à une forme de résistance de la cellule cancéreuse, bien plus riche en éléments nutritifs que ne l'est la cellule normale.

Modifications évolutives de la cellule cancéreuse. — A. Le contenu cellulaire. — Dans la suspension colloïdale, homogène, que représente la cellule cancéreuse comme toute autre cellule vivante, on peut trouver des éléments hétérogènes de composition différente. Ceux-ci peuvent faire partie de la cellule cancéreuse comme de toute autre cellule vivante (inclusion, enclave); ils peuvent y apparaître dans des conditions pathologiques, qui sont analogues pour les cellules cancéreuses et toute autre cellule altérée (dégénérescence); ils peuvent enfin y être introduites par absorption (phagocytose).

I. **Enclaves cellulaires.** — On trouve habituellement dans les cellules cancéreuses une ou plusieurs vacuoles. Celles-ci peuvent contenir un liquide et apparaître alors sous la forme de petites cavités ou de taches claires à l'intérieur de la cellule. Parfois ce sont des taches plus sombres révélant, à un fort grossissement, un précipité souvent très fin; il s'agit là de matières protéiques accumulées par l'hypersécrétion de la cellule cancéreuse, ou par l'exagération quantitative de l'absorption, ou encore par une transformation de la composition cellulaire elle-même, ce qui répond aux formes de dégénérescence cellulaire. On peut voir encore à l'intérieur de la cellule cancéreuse des cavités blanches comme taillées à l'emporte pièce qui correspondent généralement à des enclaves de lipoïdes, que l'on peut colorer par des réactifs appropriés. Toutes ces enclaves se rencontrent dans la cellule cancéreuse, comme d'ailleurs dans toute autre cellule altérée, mais

leur nombre et leur sort ultérieur permet de supposer qu'il s'agit là d'un processus pathologique et que leur production équivaut à une surcharge, c'est-à-dire à un début de dégénérescence.

Les enclaves vacuolaires ou colloïdes se voient rarement au niveau du noyau et les formes décrites par Pianèse comme inclusion nucléaire, en particulier au niveau du foie, semblent être des artefacts ou des formes de fragmentation nucléaire au début.

Le *centrosome*, sur la réalité biologique duquel nous aurons à revenir, se voit souvent dans la cellule cancéreuse. L'aspect du cytoplasme peut être modifié par suite d'une multiplication excessive qui produit de petits amas intra-cellulaires de centrosome contenant jusqu'à 20 ou 100 éléments. La dégénérescence kystique ou granuleuse des centrosomes (Borrel) peut donner lieu à des aspects polaires particuliers, décrits par Virchow, sous le nom « d'œil de pigeon », retrouvés ensuite par un grand nombre d'auteurs et pris souvent à tort pour des inclusions parasitaires. Ce n'est pas là le seul mode de formation des « yeux de pigeon »; des images analogues peuvent être fournies par des granulations de sécrétions ou toute autre forme de rétention intra-cellulaire.

II. **Dégénérescences nucléaires et protoplasmiques.** — Elles sont très fréquentes dans les cellules cancéreuses. Le plus grand nombre des formes de dégénérescences cellulaires s'expliquent, soit par les modifications d'ordre physique ou chimique qui accompagnent ou déterminent l'arrêt de l'apport nutritif, soit par un trouble circulatoire et osmotique.

Le *noyau* présente trois formes de dégénérescences, qui sont : la pycnose, la caryolyse, la caryorrhexis.

Dans la *pycnose*, la perte d'une certaine quantité de liquide dans les parties périphériques entraîne une dessiccation progressive de ces parties, qui drainent alors le liquide des zones centrales ; il en résulte une condensation progressive de la substance nucléaire avec coordination en couches concentriques ; ainsi, le noyau perd sa structure intime, et devient très fortement colorable par suite de la condensation de ses éléments constituants. Dans les cas où, au contraire, la présence de ferments hydrolysants, surtout d'origine polynucléaire, entraîne la fonte des tissus nécrosés, le noyau subit comme le reste de la cellule une dissolution progressive, c'est la *caryolyse*.

Le phénomène de la *caryorrhexis* se place entre ces deux extrêmes. C'est la forme la plus fréquente de dégénérescence nucléaire notée dans le cancer. Elle est due à une condensation fragmentaire du contenu nucléaire en petits blocs de condensation, c'est-à-dire à une pycnose parcellaire qui aboutit en fin de compte à une karyolyse de ces éléments.

Les *dégénérescences protoplasmiques* des cellules cancéreuses n'ont rien de spécifique, Elles sont semblables à celles de la plupart des dégénérescences des cellules non cancéreuses, mais elles sont plus variées et plus nombreuses que celles du noyau, car le protoplasma contient probablement un plus grand nombre de substances.

Dans la *dégénérescence hydropique* de la cellule, c'est-à-dire dans l'œdème du cytoplasme, il s'agit d'une augmentation de la teneur en liquide, qui

peut aboutir à la précipitation des éléments isolés, surtout protéiques, dans un milieu insuffisamment visqueux; il en résulte un état trouble, granuleux de la cellule avec parfois des vacuoles dues à la condensation parcellaire du liquide.

Parmi les *troubles du métabolisme des éléments hydro-carbonés* le mieux connu est l'augmentation de la teneur en glycogène.

La *glycogenèse* a été particulièrement étudiée par Brault. Cet auteur, après avoir rappelé que la glycogenèse constituait une des fonctions les plus importantes des cellules en voie de multiplication et d'hypernutrition, a montré que les tumeurs, loin de se soustraire à cette règle, présentaient au contraire une élaboration de glycogène plus abondante que celle des tissus normaux et même des tissus fœtaux en voie de développement.

D'autre part, les tumeurs, comme les tissus de l'embryon, offrent, on le sait, des périodes d'accroissement et des périodes de repos et certaines parties de leurs éléments semblent vivre comme les tissus adultes dans un état d'équilibre parfait. Par l'étude de la glycogenèse, Brault a montré qu'aux périodes d'accroissement répond une formation glycogénique intense et aux périodes de repos une absence totale de la production de glycogène.

Brault a utilisé comme technique, le procédé employé par Ehrlich et Strauss dans leurs recherches sur le rein diabétique : fixation à l'alcool absolu, inclusion à la celloïdine, puis action sur les coupes de la gomme iodée. Le glycogène apparaît coloré en brun acajou, sous forme de gouttelettes, quelquefois de flaques, à l'intérieur des cellules qu'il peut quelquefois envahir en totalité.

La distribution du glycogène est variable suivant les tumeurs. Il est particulièrement abondant dans les épithéliomes malpighiens de la peau ou des muqueuses où il prédomine dans les parties en voie d'accroissement. Dans le stroma conjonctif de ces épithéliomes, au contraire, le glycogène fait presque complètement défaut, ce qui permet de suivre aisément au microscope le développement de la tumeur et de la distinguer nettement du stroma. La même réaction s'observe dans les ganglions dont seuls les éléments néoplasiques sont infiltrés de glycogène. Les artérioles et les veinules de la périphérie des épithéliomas ne contiennent pas de glycogène dans les parties néoformées.

Il en est de même dans les épithéliomes cylindriques où le glycogène existe d'une façon constante dans toutes les parties de la tumeur en voie de prolifération active, ainsi que dans les épithéliomes des différents parenchymes : foie, pancréas, ovaire, testicule, etc...

L'élaboration glycogénique est également nette dans les sarcomes, particulièrement dans les sarcomes des glandes (testicule, mamelle, parotide); elle existe aussi dans les sarcomes des membres lorsque l'évolution de la tumeur est rapide, ou encore dans les lymphadénomes.

Par contre la formation de glycogène fait à peu près défaut dans les tumeurs mélaniques.

La glycogenèse en quantité anormale et excessive traduit donc l'exagération du développement des tissus et peut revêtir, de ce fait, une réelle valeur pronostique : sa présence indique une propriété proliférative particu-

lièrement développée et permet de savoir si une tumeur est ou n'est pas en période d'activité.

Pour expliquer la présence du glycogène dans les tumeurs, Brault suppose que les matériaux indispensables à l'élaboration de cette substance contenus dans le sang ou les autres humeurs de l'organisme ont une électivité spéciale pour le tissu tumoral. En effet, dès qu'un cancer apparaît la réaction spécifique du glycogène en décèle une quantité abondante dans la tumeur, que la fonction glycogénique du foie soit normale, troublée ou abolie (Brault).

Ces faits ont d'ailleurs une portée biologique générale puisqu'ils nous montrent qu'à côté de la fonction glycogénique du foie, certains tissus, et surtout les tissus tumoraux, possèdent également la faculté d'élaborer du glycogène.

Les *dégénérescences graisseuses* ou *lipoïdiques* sont de beaucoup les plus fréquentes étant donné que les corps gras représentent plus du tiers de la substance sèche des cellules normales (Policard) et que cette proportion semble encore augmentée dans les cellules cancéreuses. Elles s'observent surtout dans les tumeurs épithéliales, et, parmi celles-ci, dans les tumeurs glandulaires, c'est-à-dire dans les tumeurs formées de cellules riches en substance de réserve (substances grasses et hydrates de carbone). La teneur en acides-gras, *éther-sels* ou *graisses neutres*, d'une part, *lécithine* et *cholestérine*, d'autre part, se traduit, au microscope, par les réactions des graisses et, en particulier, par la coloration au moyen du Sudan III ou du Scharlach-Rot, et par la présence de globules de graisse, de cristaux de cholestérine rhomboïdes ou en aiguilles. Ceux-ci sont caractérisés particulièrement par leur biréfringence, qui fait apparaître des croix brillantes aux deux Nicols perpendiculaires et par la métachromasie au bleu de Nil.

Les dégénérescences muqueuse, colloïde et hyaline intéressent autant le stroma que la cellule cancéreuse elle-même; nous y reviendrons au chapitre de l'anatomie pathologique.

III. **Éléments phagocytés.** — La cellule cancéreuse peut contenir des éléments les plus divers, son pouvoir phagocytaire étant très développé. On peut y trouver des fragments corpusculaires comme des grains de pigment ou de charbon, des cristaux, des éléments cellulaires comme des globules rouges ou même des cellules cancéreuses dégénérées.

B. Modification de la forme et du volume de la cellule cancéreuse. — Le *volume* des cellules cancéreuses est très variable aussi bien dans la même tumeur que dans des tumeurs différentes. On peut rencontrer sur une même préparation, des cellules extrêmement petites à côté de cellules normales; celles-ci semblant résulter d'une division cellulaire irrégulière et asymétrique. Parfois même cette division cellulaire anormale aboutit à la formation de vastes plasmodes ou *cellules géantes* caractérisés par la présence de plusieurs noyaux disposés au centre ou à la périphérie (cytoplasme granuleux à contour mal défini). Dans ce cytoplasme existent souvent des éléments phagocytés, d'autant plus volumineux que la cellule est plus grande, comme par exemple des globes épidermiques fragmentés ou

entiers. Les cellules géantes sont fréquentes dans les épithéliomas et dans les sarcomes avec des variations propres aux diverses variétés de tumeurs et dont on ne connaît guère la cause. Depuis Virchow qui a le premier signalé les cellules géantes dans le cancer, un certain nombre d'auteurs ont particulièrement étudié cette question (Petersen, Becker et Bormann, Delamare et Lecène). Ces derniers auteurs ont montré que les cellules géantes sont très fréquentes dans les épithéliomas pavimenteux, même dans ceux de la vessie, du rein, et qu'au contraire elles font défaut dans les épithéliomas cylindriques du tube digestif, du sein, de l'ovaire, du corps utérin.

Dans certaines tumeurs, les cellules géantes font partie constituante du tissu normal dans lequel s'est développé le cancer et ne se trouvent augmentées de nombre que du fait même de la prolifération néoplasique. C'est ainsi que l'on doit considérer les *cellules géantes osseuses* ou *myéloplaxes* des tumeurs osseuses. A côté de ces cellules géantes, appartenant à la tumeur elle-même, il existe, dans toute tumeur, des formations gigantocellulaires résultant des modifications réactionnelles du stroma conjonctif, — nous y reviendrons plus loin en étudiant le stroma des tumeurs.

La *forme* de la cellule cancéreuse est évidemment variable et l'on peut observer dans une tumeur tous les aspects morphologiques allant de la goutte en sphère légèrement aplatie, aspect qui correspond à la consistance semi-liquide que prend la cellule vivante dès qu'elle est libre, jusqu'au fuseau étroit et allongé, aspect qui correspond à la lamellation la plus parfaite où la cellule a souvent perdu tout caractère individuel pour ne plus former qu'un élément statique dans une charpente de soutien.

Les données récentes de l'histo-physiologie nous montrent d'ailleurs que toute cellule est capable de subir une influence physiologique ou pathologique qui lui fait revêtir les aspects intermédiaires entre ces deux types extrêmes. Aussi est-il bien difficile de classer les tumeurs suivant la forme de leurs cellules et vaudrait-il mieux remplacer le terme de fuso-cellulaire ou de globo-cellulaire par une appellation spécifiant les caractères histo-physiologiques du tissu ou de la cellule d'une tumeur.

Ces modifications de la forme cellulaire dans le cancer se voient également dans d'autres processus tissulaires comme l'inflammation; cela nous explique pourquoi une tumeur se développant sur un tissu préalablement enflammé, peut revêtir un type cellulaire différent de celui du tissu d'origine, par un mécanisme connu sous le nom de métaplasie.

La **Métaplasie** considérée d'abord par Virchow comme la transformation d'une cellule épithéliale en cellule conjonctive ou inversement, n'est plus guère entendue aujourd'hui que dans le sens de la transformation d'une cellule en un type voisin de sa forme originale. Il s'agit de la transformation cubique des cellules cylindriques, de la stratification en plusieurs couches d'un revêtement à une seule rangée de cellules, ou encore de l'édification d'un tissu pavimenteux stratifié en un point de l'organisme où existait à l'état normal, un revêtement cylindrique (Ménétrier, Lubarsch). Ces faits sont, à l'heure actuelle, bien connus ; ils viennent d'être étudiés récemment par Oberling, dans une thèse inspirée par Pierre Masson, dans laquelle l'auteur insiste sur l'importance de l'adaptation fonctionnelle envi-

sagée au point de vue de l'histophysiologie. Dans les tumeurs épithéliales, notamment, ces métaplasies sont particulièrement fréquentes, et l'on peut, ainsi que l'a montré Masson, noter l'existence de cellules à type fusiforme, dérivant de cellules épithéliales, dans certaines tumeurs de la glande parotide. Ewing a décrit ces tumeurs sous le nom d'*épithéliomes fuso-cellulaires*.

Il peut s'agir là de transformations sans modifications de la fonction originelle ou de *métaplasie purement morphologique* qui sont à l'heure actuelle acceptées par tous les auteurs. Mais on est allé plus loin dans cette voie et certains histologistes admettent la possibilité d'une transformation des propriétés physiologiques de la cellule, c'est-à-dire d'une *métaplasie physiologique*. C'est ainsi que Laguesse explique la transformation des îlots endocrines du pancréas en acini glandulaires par l'inversion de la polarité sécrétoire et que Stöhr a démontré que les couches engainantes collagènes du poil sont fournies en partie par le tissu épithélial de celui-ci.

Tout récemment, P. Masson a montré que cette forme d'adaptation existe également dans un certain nombre de tumeurs et admet, pour certaines tumeurs épithéliales, une « métaplasie endocrine » qui aboutit parfois à une néoformation conjonctive.

Il est difficile à l'heure actuelle de se prononcer sur la réalité de ces faits dont l'interprétation nouvelle, des plus suggestive, ne nous semble pas encore définitivement établie (Roussy).

Aspect d'ensemble du tissu cancéreux. — 1° **Le Parenchyme**. — Le tissu cancéreux, d'une façon générale, répond au type de cellules qui le composent ; si celles-ci ne sont pas différenciées, il ne le sera pas non plus.

Cependant la structure d'une tumeur n'a rien de définitif, et le type qu'elle revêt à l'origine peut se modifier au cours de l'évolution du processus néoplasique. On peut, d'une part, constater une simplification du cancer dans ses noyaux métastatiques, phénomène comparable à la purification d'une culture microbienne, et l'on peut, d'autre part, noter qu'à mesure qu'une tumeur avance en âge, ses cellules s'écartent davantage du type originel pour prendre l'aspect plus atypique, surtout lorsqu'elle fait des métastases et qu'elle récidive. On pourrait alors croire que l'on a affaire à un nouveau type de tumeur si l'on n'avait pas soin de rechercher les zones de transition.

Les groupements cellulaires peuvent perdre leurs connexions réciproques et donner naissance à des formations d'un type nouveau : ébauche de boyaux glandulaires ou pseudo-glandes, globe corné, etc. Parfois même ces néoformations désordonnées résultant du bouleversement architectural des tissus aboutissent à des formations véritablement monstrueuses, qui ne rappellent en rien celles du tissu d'origine : tubes glandulaires devenus de vastes kystes, conduits excréteurs changés en travées pleines, etc. On conçoit qu'alors le tissu de soutien, l'assise vasculo-conjonctive qui constitue le stroma de la tumeur, ait de la peine à suivre le développement et à s'adapter à ces nouvelles formations parenchymateuses capricieuses et désordonnées. Aussi dans les néoplasmes très atypiques le stroma est

presque nul : les vaisseaux sont très peu abondants. Ceci aboutit fréquemment à de vastes foyers de nécrose d'origine ischémique qui modifient considérablement l'aspect objectif du tissu néoplasique. Dans des travaux récents, Goldmann a soutenu que c'était moins la présence ou l'absence de vaisseaux que le degré de vitalité des cellules elles-mêmes qui était la cause de ces processus nécrotiques; il en donne pour preuve que l'on peut voir fréquemment des tumeurs avec zone de nécrose importante malgré l'existence d'une très riche vascularisation. On peut objecter à cette manière de voir que les cellules néoplasiques, ayant perdu leur caractère fonctionnel pour acquérir des qualités prolifératives très prononcées, ont besoin d'une vascularisation extrêmement intense, et que dans les tumeurs volumineuses, cette vascularisation reste insuffisante malgré le grand nombre des capillaires (Ribbert).

Il nous semble que ces faits méritent une explication beaucoup plus simple, les nécroses observées étant sous la dépendance des altérations vasculaires qui si souvent aboutissent à des thromboses partielles ou totales.

2° **Le stroma.** — Toute tumeur utilise le stroma de l'organe ou du tissu dans lequel elle se développe. Dans les épithéliomes la distinction entre l'élément parenchymateux du néoplasme et son stroma conjonctif est habituellement des plus nettes et des plus faciles à faire sur les coupes microscopiques; dans les sarcomes, il n'en est pas de même et bien souvent cette distinction est impossible. La présence et les caractères du stroma sont conditionnés par les influences très particulières qui tiennent aussi bien à l'élément envahissant qu'au terrain envahi. Au moyen de colorations spéciales, on a montré qu'il existe dans les épithéliomas un réseau fibrillaire collagène extrêmement ténu qui part des vaisseaux pour venir englober la plupart des cellules tumorales et peut différer suivant la forme de l'épithélioma. Les méthodes électives de coloration du tissu élastique permettent de constater, dans certaines tumeurs, comme par exemple les épithéliomas squirrheux du sein, une prolifération énorme du tissu élastique.

La méthode de Bielschowsky a permis de mettre en évidence, dans les tumeurs, des éléments spéciaux : les *fibres grillagées* (« Gitterfasern » des auteurs allemands); celles-ci sont particulièrement fréquentes dans les sarcomes alors qu'elles manquent habituellement dans les épithéliomes ; ce fait a pour certains auteurs une grande importance pour le diagnostic différentiel des sarcomes et des épithéliomes. Quant à la genèse des *fibres grillagées* il semble que, comme pour les fibrilles élastiques, il ne s'agisse pas d'un processus de néoformation conjonctive, mais bien de restes de fibrilles conjonctives persistant au sein de la tumeur.

Dans les tumeurs envahissantes, l'aspect du stroma conjonctif est des plus variables, aussi bien dans les divers types de tumeurs que dans une même tumeur, suivant le moment considéré ; ces aspects peuvent se ramener au nombre de trois.

Dans certains cas (tumeurs histoïdes), il s'agit d'un envahissement destructif pur et simple, et le stroma fait défaut.

Dans d'autres (tumeurs squirrheuses) le tissu envahi réagit et l'on observe des infiltrations inflammatoires, des processus de néoformation

et de prolifération conjonctive intense ou encore des états dégénératifs secondaires.

La prolifération conjonctive aboutissant à l'état de sclérose peut constituer un mode de défense de l'organisme relativement efficace contre l'envahissement cancéreux, et l'on sait que les tumeurs extrêmement riches en tissu collagène, comme certains squirrhes du sein ou la linite plastique, ont une évolution particulièrement lente.

Enfin, dans quelques cas rares, on peut assister au développement de véritables processus néoplasiques aux dépens même du stroma conjonctif d'une tumeur; on est alors en présence de ces tumeurs mixtes *épithéliosarcomes* dont nous parlerons à propos des tumeurs expérimentales.

Dans les sarcomes, le stroma conjonctif fait partie intégrante de la tumeur elle-même et il est souvent très difficile de l'en distinguer. Nous reviendrons plus loin sur cette question, à propos des réactions de défense de l'organisme.

Comme le tissu parenchymateux, le stroma d'une tumeur peut subir différents processus dégénératifs, qui sont dus soit à des troubles vasculaires, soit à une action de l'élément tumoral lui-même sur le stroma. L'œdème, les dégénérescences hyaline, muqueuse, et amyloïde, la calcification, etc., sont très souvent notés au sein du stroma des tumeurs.

§ 2. — ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE

L'étude chimique du tissu cancéreux a pour but de chercher s'il existe des différences qualitatives et quantitatives dans la constitution de la cellule cancéreuse vis-à-vis de la cellule normale,

Mais nous ne possédons sur la composition chimique des cellules cancéreuses, comme d'ailleurs sur celle des cellules normales, que des notions encore très imprécises.

Les quelques recherches microtechniques dont on s'est longtemps contenté sont tout à fait insuffisantes et il faudrait pouvoir étudier des fragments assez volumineux de tumeurs pour être sûr d'y retrouver tous les éléments constitutifs de cette tumeur elle-même. Or, nous avons vu combien nombreuses sont les différences de structure histologique d'une tumeur suivant les points examinés, tant pour son parenchyme que pour son stroma, et combien fréquentes sont les zones de nécrose et d'hémorragies qui viennent en modifier l'aspect primitif.

On est arrivé cependant, grâce à des recherches minutieuses, à reconnaître, parmi les éléments constituants d'une tumeur, la configuration stéréochimique de la plupart des complexes organiques représentés dans ce tissu. Mais, si la perte du métabolisme vital constitue déjà une source importante d'erreur, la mort même des tissus rend presque impossible l'appréciation des ferments contenus dans les tissus cancéreux. Ces réserves faites, voyons quelles ont été les recherches les plus intéressantes poursuivies dans ce sens depuis quelques années.

La composition minérale des tissus cancéreux a été étudiée par de nombreux auteurs (Gorup-Besanez, Schöpp, Beebe, Robin). De ces diffé-

rents travaux, il résulte qu'aucun élément minéral des tissus normaux ne manque dans le cancer. Dans les tumeurs jeunes et en pleine évolution, le sodium et surtout le potassium sont augmentés, tandis que le calcium est plus abondant dans les tumeurs anciennes ou en dégénérescence. Ceci correspond au rôle physiologique accélérateur des phénomènes vitaux pour les alcalins monovalents, surtout le Na et K, et inhibiteur pour les terres alcalines bivalentes surtout le Ca et Mg (Bataillon), de sorte que les rapports (Na : Ca et K : Ca) des quantités de sodium au calcium, ou des quantités de potassium au calcium sont un témoin du degré d'activité vitale des cellules cancéreuses. On ignore si ce fait précède le début du cancer ou lui succède. D'après les constatations de Robin il semble que la teneur proportionnelle en liquide et en sels de toute espèce est augmentée dans les tissus tumoraux comme dans les tissus inflammatoires et dans les organes embryonnaires. Dans ces trois cas, la même cause est en jeu; il s'agit de tissus où les échanges et les phénomènes métaboliques sont particulièrement intenses par suite des perturbations constantes auxquelles ils sont soumis.

Ceci explique également les observations de Robin et d'autres auteurs qui ont constaté que le cancer attire et fixe en général les éléments halogènes, métalloïdes et métaux, en plus grande proportion que les autres tissus.

La recherche des corps organiques dans les tissus cancéreux est basée sur la méthode analytique, encore imparfaite, et sur l'identification biologique des corps mis en évidence par des réactions diastasiques ou par l'injection à des animaux appropriés. Les travaux les plus complets dans cette voie, sont dus à Leyden et à ses collaborateurs Bergell et Doerpinghaus, à Blumenthal, Wolff et Neuberg, Petry, Robin, Beebe et Bang. D'après ces auteurs, il résulte que l'azote total est diminué dans le tissu frais (riche en liquide), augmenté dans le tissu sec ainsi que la quantité proportionnelle des acides aminés et diaminés. Parmi ceux-ci, on a noté une forte diminution de la leucine et une augmentation notable de l'alanine et de la phénylalanine, de l'acide glutamique et asparagique. Tout ceci semble indiquer une augmentation des phénomènes peptolytiques dans les tissus cancéreux. Ainsi que l'a montré Neuberg, même dans les tissus fraîchement extirpés, la pepsine ne peut presque plus agir parce que la plus grande partie de l'albumine est déjà hydrolysée en albumoses et peptones attaquables par une trypsine. La richesse en noyaux se traduit par une teneur exagérée en nucléo-albumine, en nucléo-histone, en phosphatides et en tryptophane.

Quant aux hydrates de carbone, nous avons déjà insisté sur la richesse des éléments cellulaires tumoraux en glycogène. Ce phénomène est peut-être en rapport avec l'absence du pouvoir glycolytique du sang des cancéreux notée par Achard et Loeper.

A l'heure actuelle, on ne possède guère de données sur la teneur des tumeurs en graisses et en lipoïdes. On a noté la richesse en savons des tumeurs virulentes (Clowes), la différence dans le rapport de la cholestérine et de la lécithine entre le centre de la tumeur et sa périphérie (Bennet),

l'influence antagoniste ou favorisante de certains lipoïdes sur la croissance des tumeurs (Bashford, Robertson), la solubilité dans les lipoïdes des produits du goudron susceptibles d'amener le développement du cancer. D'une manière générale, il semble que la présence des lipoïdes soit capable de modifier l'activité proliférative de la cellule.

L'analyse chimique des tissus cancéreux ne nous donne que très peu de renseignements utiles ; ce qui semble certain c'est l'augmentation de la teneur en éléments organiques et minéraux, teneur qui s'explique par l'accentuation des phénomènes de métabolisme et qui, semble-t-il, n'a rien de spécifique dans le cancer. Il est possible que cette augmentation globale soit constituée par des éléments répartis suivant des proportions différentes de celles des cellules normales.

Mais, on le voit, l'étude chimique des tissus cancéreux n'a guère donné jusqu'ici de résultats suffisamment probants pour pouvoir éclairer le problème du cancer. Cela tient en partie aux difficultés techniques, qui cependant ne semblent pas devoir être insurmontables. Cela tient aussi aux sources d'erreur qui sont à la base des recherches faites le plus souvent sans méthode. En effet, on étudie la composition chimique du cancer dans son ensemble, sans se soucier suffisamment des différences qui existent entre les divers types de tumeurs relevant soit de leur siège, soit surtout de leur nature histologique et l'on arrive ainsi à comparer des faits non semblables entre eux. C'est ainsi qu'on voit figurer dans les statistiques, dans les mêmes tableaux, des épithéliomas de viscères fort différents, comme le foie, l'estomac ou l'utérus, des épithéliomas et des sarcomes, des tumeurs primitives et des tumeurs secondaires. La plupart des dosages chimiques de tissu cancéreux ne sont pas accompagnés d'examens histologiques et portent sur des pièces cadavériques dans lesquelles les phénomènes d'autolyse viennent certainement vicier les résultats. Si l'on veut arriver à connaître la composition chimique du tissu cancéreux, et savoir en quoi il diffère réellement du tissu normal et inflammatoire, il est nécessaire qu'à l'avenir les recherches soient poursuivies avec plus de rigueur scientifique; il faudrait s'adresser à des faits absolument comparables entre eux, comme une même variété bien définie de tumeur : épithélioma du sein, de l'estomac ou du foie par exemple. Il faudrait encore n'utiliser pour de tels examens, que des pièces fraîches, pièces opératoires ou pièces expérimentales qu'il est facile de se procurer en quantité suffisante.

La composition stéréo et physico-chimique de la cellule cancéreuse n'est décelable que par des procédés indirects. On sait, depuis les travaux récents de Hofmeister, Duclaux, Bertrand, Bourquelot et d'autres auteurs, que la composition physico-chimique de la cellule dépend de l'action de ses ferments.

Or l'action des ferments est soumise à la concentration du milieu et à sa consistance, c'est-à-dire à sa viscosité. Bourquelot et Beyliss ont montré que ces conditions suffisent souvent à inverser l'action diastasique d'un ferment et à faire d'une hydrolase une enzyme synthétique ou le contraire. Dans un milieu aussi mouvant que la cellule, on peut supposer que ces

inversions ont lieu à chaque moment et que ce sont elles qui règlent le travail d'assimilation et de désassimilation suivant la concentration du milieu. Ces recherches sont extrêmement délicates, car les ferments sont encore inconnus et ne peuvent être étudiés que par leur action. Abderhalden a utilisé comme substance passive une matière dont il pouvait à son gré composer et modifier la structure, les polypeptides de Fischer, c'est-à-dire les complexes protéiques obtenus par synthèse d'un nombre donné d'acides aminés connus avec perte d'une molécule d'eau pour chaque nouvelle liaison. Les corps ainsi obtenus ont un pouvoir rotatoire très différent les uns des autres, et se prêtent très bien à des recherches de décomposition ou de synthèse. Abderhalden s'est demandé s'il existait des différences, quantitatives ou qualitatives, entre les ferments des tissus normaux et ceux des tissus cancéreux. Le suc obtenu par pression des tissus sains et des tissus cancéreux ne montra aucune différence appréciable quant à la quantité des ferments : tantôt l'action enzymatique se faisait plus vite avec le suc cancéreux, tantôt avec le suc normal. Mais Abderhalden put mettre en évidence des différences très notables dans le mode de l'action fermentative, ce qui lui permit d'admettre que la désintégration albumineuse de certains polypeptides et peptones se fait d'une façon atypique et imparfaite et de conclure que tout le métabolisme des cellules cancéreuses est atypique : le métabolisme cellulaire normal aboutit à la formation de matériaux élémentaires semblables et homogènes, celui des cellules cancéreuses conduit à des fragments moléculaires différents.

Ces fragments sont des albumoses et des peptones dues à la désintégration incomplète de la molécule albumineuse ; leur pénétration dans la circulation générale peut provoquer des troubles importants. Si l'irruption dans le torrent circulatoire se fait brusquement, en une ou plusieurs fois, on observe le phénomène du choc protéique ou anaphylactique, ce qui est exceptionnel. Si elle se fait d'une façon lente et continue, elle aboutit à la viciation du métabolisme général (cachexie cancéreuse), ce qui est la règle.

Il y aurait ainsi une analogie entre les cellules cancéreuses et les agents microbiens qui, eux aussi, sont capables de former des ferments producteurs d'albumines atypiques et de devenir nuisibles par les produits de leur propre décomposition ou par leurs ferments (toxines).

Malgré les difficultés de technique et les erreurs provenant soit des processus de nécrose, soit d'impuretés microbiennes, soit de l'âge différent des tumeurs, on est arrivé à l'heure actuelle à démontrer dans la cellule cancéreuse la présence de tous les ferments cellulaires connus de la cellule normale : hydrolase, oxydase, peroxydase, catalase, amylase, lipase, peptase (Buxton, Schäffer). La sensibilité particulière de la cellule cancéreuse à la trypsine sans action préalable de la pepsine, semble être due à une désintégration plus intense des cellules cancéreuses. Ce pouvoir autolytique (Blumenthal, Wolf, Neuberg) accélère aussi l'autolyse d'autres tissus et représente ainsi un ferment hétérolytique très puissant.

D'autre part, les recherches de Russel, Loeb et Fleisher, Watermann et Dirken ont montré que la consommation d'oxygène est plus élevée dans les

tissus cancéreux que dans les tissus inflammatoires normaux; il semble donc que la cellule cancéreuse soit capable d'accumuler une réserve plus grande d'oxygène; sa résistance s'en trouve augmentée, mais l'intensité de son métabolisme aboutit à une utilisation plus rapide de cette réserve qui accélère sa destruction et son autolyse.

Toxines cancéreuses. — Après les recherches de Richet en 1895 sur la toxicité des extraits de cancer épithéliaux injectés au chien, d'autres auteurs comme Boinet, Fr. Muller, Freire, Mayet ont obtenu des résultats analogues sur différents animaux. Mais ces expériences n'ont pas été suffisamment rigoureuses pour permettre d'éliminer le rôle joué par les infections microbiennes et notamment ces auteurs n'ont pas prouvé que des injections de tissus normaux inflammatoires ou nécrosés ne déterminaient pas les mêmes résultats.

H. Roger et Mme Girard-Mangin, au contraire, ont su éviter cet écueil. En opérant aseptiquement avec des broyats frais de tumeurs en suspension dans l'eau physiologique, et en faisant parallèlement des injections avec des tissus sains, ces auteurs sont arrivés aux résultats suivants. Ils ont mis en évidence des produits toxiques dans toutes les formes de tumeurs de l'homme et du chien et démontré que les poisons cancéreux sont d'autant plus actifs que les tumeurs sont plus molles. Les tumeurs dures et scléreuses ne sont pas, ou presque pas toxiques. Il y aurait ainsi une corrélation entre la formule histologique et la formule toxicologique d'un cancer. L'action des extraits peut varier suivant le mode d'application et leur effet n'est pas toujours le même; si la plupart des extraits semblent être hypotenseurs, il y en a qui sont convulsivants, d'autres paralysants, d'autres enfin thrombosants. Enfin quand la mort n'est pas immédiate, elle est précédée d'une phase plus ou moins longue de cachexie, ce qui prouve qu'il existe différentes sortes de toxines. Ces poisons, en partie précipitables par l'alcool et ne dialysant pas, semblent être de nature colloïdale.

Ces recherches des plus intéressantes n'ont guère été reprises dans la suite si ce n'est par Ménétrier qui n'a pas obtenu les mêmes résultats. Aussi cet auteur suppose-t-il qu'il doit y avoir des toxines différentes suivant chaque type de cancer, et qu'il serait intéressant, pour pouvoir utiliser ces substances toxiques en thérapeutique, que l'on s'efforçât de mettre en évidence les substances propres et spécifiques à chaque variété de cancer. Les recherches récentes sur la résorption d'albumines hétérogènes ou homogènes dans les chocs permettront peut-être un jour d'interpréter différemment l'action nocive des albumines ou fragments d'albumine cancéreux considérés actuellement comme toxines.

§ 3. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

La cellule, du point de vue de la physiologie générale, possède deux fonctions principales : fonction de croissance (prolifération et destruction), commune à tous les éléments cellulaires, et fonction de métabolisme

(absorption, transformation et élimination), qui a des caractères spécifiques suivant les différents types de cellules envisagés.

Du point de vue de la physiologie normale, ces deux formes de l'activité cellulaire ne sont pas en proportion égale dans tous les éléments de l'organisme. Certains éléments comme le spermatozoïde, les cellules du centre germinatif des organes lymphoïdes, les cellules basales des épithéliums malpighiens sont surtout différenciés dans le sens de la croissance; les cellules des revêtements cylindriques glandulaires, celles des parenchymes ont surtout des fonctions sécrétrices.

Nous avons fait l'étude des modifications prolifératives morphologiques que présentent les cellules cancéreuses à propos de la morphologie générale des tissus cancéreux; il nous reste ici à étudier les modifications fonctionnelles des cellules et des tissus au cours de leur évolution néoplasique. Si, dans le cancer, les fonctions prolifératives sont particulièrement exagérées, au contraire, les fonctions générales de nutrition sont atteintes à des degrés divers et parfois même complètement abolies. Les premières sont en effet des fonctions purement cellulaires, et les secondes des fonctions tissulaires ou d'organes.

Les fonctions cellulaires à proprement parler : mouvements amiboïdes, phagocytose, accumulation d'éléments de réserve, ébauche d'un métabolisme propre, avec formation de vacuoles digestives, rapprochent la cellule cancéreuse d'une cellule de culture sur sérum ou même d'un microbe ou d'une amibe, et lui donnent une autonomie plus marquée.

Les fonctions tissulaires diffèrent suivant lé caractère du tissu d'origine; elles sont particulièrement nettes dans les tumeurs d'origine glandulaire.

Ainsi, dans le cancer primitif du foie, la sécrétion biliaire est fréquemment exagérée, d'où formation de véritables lacs biliaires, par hypersécrétion des cellules néoplasiques.

De même les épithéliomas de l'intestin peuvent sécréter du mucus, du suc intestinal plus ou moins altéré et les tumeurs salivaires produire, pendant un certain temps, une salive se rapprochant de la normale.

Dans les tumeurs des glandes à sécrétion interne, la persistance de la fonction glandulaire est particulièrement évidente et appréciable en clinique. On en connaît un certain nombre d'exemples démonstratifs. Le plus anciennement connu est celui de von Eiselsberg : dans un cas de tumeur du corps thyroïde, cet auteur vit se développer un myxœdème très prononcé après l'extirpation du goitre cancéreux, troubles qui s'amendèrent progressivement au fur et à mesure que se développa dans le sternum un noyau secondaire; après extirpation de celui-ci, la cachexie strumiprive ne disparut pas, malgré l'apparition d'une deuxième métastase. Ceci prouve d'une façon évidente que les éléments néoplasiques thyroïdiens peuvent conserver pendant quelque temps la propriété de sécréter une substance analogue à celle de la cellule thyroïdienne normale.

Il en est de même pour le pancréas dont les tumeurs primitives ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de diabète. Les tumeurs primitives des glandes surrénales, même bilatérales, ne déterminent qu'exceptionnellement le syndrome addisonien, alors qu'au contraire, ce syndrome appa-

raît d'une façon précoce dans les tumeurs secondaires de ces glandes.

Dans un cas de cancer du testicule, Sacchi a noté un développement extrêmement précoce de tout le corps avec présence des signes sexuels secondaires chez un enfant de cinq ans et demi; le développement de l'organisme s'arrêta après l'extirpation de la tumeur.

Dans les tumeurs épithéliales malpighiennes, la persistance ou la viciation des fonctions cellulaires, quoique moins apparente, existe néanmoins. On retrouve fréquemment, la formation d'éléidine ou de kératine dans les tumeurs malpighiennes, de chondrine et d'osséine dans les tumeurs cartilagineuses ou osseuses, ou encore l'apparition de pigment dans les tumeurs mélaniques. Ces fonctions ne persistent que dans les tumeurs dont la structure rappelle encore celle du tissu originel; elles disparaissent à mesure que les éléments tumoraux se dédifférencient. Aussi dans les tumeurs très atypiques, toute production fonctionnelle a complètement disparu; seules persistent les fonctions cellulaires de prolifération et d'accroissement.

ESSAIS D'INTERPRÉTATION DE LA CELLULE CANCÉREUSE D'APRÈS LES DONNÉES RÉCEMMENT ACQUISES EN HISTOLOGIE NORMALE

L'étude que nous venons de faire de la cellule cancéreuse correspond aux données fournies par l'histologie normale et pathologique classique. Or, l'histologie est à l'heure actuelle en pleine évolution et tend de plus en plus à abandonner le cadre restreint de la micrographie pour évoluer vers la physiologie.

On n'étudie plus simplement la « forme inerte », mais on scrute le « mouvement » et la « transformation » et ainsi on retrouve dans la cellule une application des lois de « cet univers colloïdal dans lequel l'unité est le millionième de millimètre (le $\mu\mu$) où dominent les actions de surface, de tension superficielle, d'adhésion moléculaire, de phénomènes capillaires, etc. » (Policard). C'est dans la physique et la chimie colloïdale qu'il faut rechercher les causes du mouvement vital des cellules et de leurs modifications évolutives.

Cellule normale. — L'étude de la cellule vivante est de date bien ancienne, mais elle vient, par les progrès de la technique microscopique et grâce à des recherches physico-chimiques récentes, de s'enrichir de nouvelles données.

La cellule étudiée à l'état vivant se présente comme une gouttelette liquide contenant des substances non miscibles, solides ou liquides. L'examen à l'ultramicroscope montre qu'on a affaire à un milieu colloïdal homogène, caractérisé chimiquement par sa teneur en corps *phospho-lipoprotéiques*. Dans ce milieu on peut distinguer un centre, dû à la condensation de la substance chromatinienne qui dans les êtres inférieurs est éparpillée dans tout le corps cellulaire; ce peloton central représente le *noyau*, élément vital de la cellule. Le cytoplasme contient en outre des éléments disséminés mais nettement individualisés : *les mitochondries*. Noyau et mitochondries sont les deux éléments de la cellule sur l'importance desquels tout le monde s'accorde aujourd'hui.

Le noyau de la cellule présente, on le sait, une forme arrondie ou ovoïde sur des cellules fixées et colorées, tandis que sur les cellules vivantes sa forme varie à l'infini et s'adapte à celle du corps cellulaire. Ce noyau ne se distingue que peu du protoplasma par une différence de réfraction de la lumière, aussi bien à l'examen direct que sur fond noir, différence due vraisemblablement à ce que la constitution physico-chimique des deux milieux n'est pas la même. Du point de vue chimique, cytoplasme et noyau sont formés par des substances du même groupe, des nucléoprotéines; celles-ci sont dues à la combi-

naison plus ou moins lâche d'un acide nucléique, possédant un fragment d'acide phosphatique, qui est apte à fixer les colorants basiques et d'une lipoprotéine (liaison à caractères basiques de protéines plus ou moins complexes avec des lipoïdes). Acides et protéines alcalines se saturent plus ou moins complètement et la coloration dépendra de la prédominance de chacun d'eux. Dans le noyau, il semble qu'une partie de l'acide soit libre, démasquée, comme dit Policard; c'est ce qui conditionne la coloration basique du noyau. La limite périphérique du noyau apparaît assez nettement à l'examen de la cellule vivante pour que l'on puisse la considérer comme une membrane plasmatique, relevant de la condensation périphérique des lipoïdes. Parmi les substances spéciales et innombrables décrites dans le noyau, une seule paraît certaine: la *chromatine* qui apparaît nettement à l'examen direct, ou après coloration et qui impressionne même la pellicule photographique à l'éclairage ultra-violet. On ne sait si cette chromatine fragmentée en microsomes est disposée ou non sur un réseau de linine sous-jacent, mais on admet qu'elle est constituée par un élément spécial, homogène, de constitution voisine de celle de la nucléo-protéine et qu'elle a une importance fondamentale dans la multiplication du noyau par division mitotique, seul moment où elle apparaît distinctement divisée en chromosomes.

Cariocynèse. — On sait qu'à l'état normal, la cariocynèse est représentée par un déplissement du peloton chromatinien avec disposition équatoriale d'anses qui se dédoublent par un clivage longitudinal et se pelotonnent à nouveau dans deux noyaux nouvellement formés. Ce phénomène, de la plus haute importance biologique, semble commun à l'immense majorité des êtres vivants (exception faite pour les protophytes où la chromatine est éparpillée); on peut l'étudier aussi bien sur éléments fixés et colorés que par examen direct et cinématographique. Dans les tissus normaux de l'homme et des animaux supérieurs, on ne retrouve guère de mitoses que dans l'organisme embryonnaire et dans les assises génératrices qui constituent chez l'adulte des réserves tissulaires importantes et particulières à chaque tissu (couche basale de l'épiderme ou de l'épithélium intestinal, moelle osseuse, centre germinatif des follicules clos, spermatogomies de la série séminale ou cordons de Pflüger).

Quel est le mécanisme de la cariocynèse et comment faut-il l'interpréter? — L'examen direct des cellules a montré l'existence dans le cytoplasme de courants liquides convergeant en rayons vers deux nodules de condensation polaire dénommés *sphères attractives*. Celles-ci semblent représenter des tourbillons intra-cellulaires, dus à des chutes de pression ou à des modifications de condensation intra-cellulaire assez importantes pour entraîner une coordination ou floculation radiaire du contenu cellulaire, avec fragmentation du volume chromatinien en anses disposées dans le sens du courant maximum. Ces anses se dissocient toujours dans le sens du courant endo-cellulaire et le fragment entraîné dans le tourbillon polaire y forme un filament secondaire. Ainsi la cariocynèse peut être considérée comme un phénomène dû à des influences physico-chimiques de condensation parcellaire, avec chute de pression suffisante pour créer des courants intra-cellulaires et au point de rencontre de ces courants, des tourbillons. Ces modifications qui ne se développent qu'à partir d'un certain âge de la cellule sont dues à l'accumulation de substances de déchets, de fragments amino-acides qui entraînent des chutes considérables de la tension superficielle à l'intérieur de la cellule, créant ainsi la dénivellation nécessaire à la naissance des courants. La présence de sphères attractives permet également de comprendre le centrosome auquel on a attribué un rôle fondamental dans le mécanisme cellulaire. Parmi les fragments hétérogènes suspendus dans le milieu homogène du cytoplasme, certains auteurs (Chambers) distinguent des macro- et des microsomes; ce sont des granulations de grandeur très inégale, douées de mouvements browniens et qui peuvent être entraînées dans les grands déplacements intra-cellulaires. Elles

peuvent ainsi parvenir au centre d'une sphère attractive par condensation (Gaidukow) et y former un petit amas qui en imposera pour une formation spéciale, le centrosome. Il semble donc qu'à l'heure actuelle il faille ne voir dans le centrosome qu'une formation accidentelle, irrégulière et transitoire due à la coaptation des grains intra-cellulaires. En effet, les propriétés colorantes du centrosome ne diffèrent en rien de celles qui sont dues aux corpuscules disséminés au hasard de la cellule et, à l'examen direct, il n'est pas plus apparent que les autres granulations intra-cellulaires.

Cytoplasme. — Le protoplasme cellulaire présente des caractères physico-chimiques très semblables à ceux du noyau parce qu'il est, nous l'avons vu tout à l'heure, composé d'une nucléoprotéine très sensiblement analogue à celle du noyau. Cependant, dans le protoplasme, l'acide n'apparaît pas et la combinaison de l'acide nucléique et du composé lipoprotéique donne une réaction neutre, sinon nettement alcaline. C'est ce qui fait que les colorants acides (éosine, fuschine acide, etc.) sont électivement fixés sur le cytoplasme.

Le protoplasme cellulaire, dans lequel on s'est efforcé de retrouver une foule d'éléments différenciés apparaît à l'heure actuelle comme un milieu colloïdal, homogène, constitué par deux éléments semblables non miscibles l'un à l'autre. Le protoplasme semble ainsi constitué par deux phases, ou états du même complexe lipoprotéique en solution faible (*sol*) et en solution concentrée (*gel*). Pour les uns, le sol est suspendu en *micelles* dans le milieu de dispersion à l'état de gel; pour les autres, c'est l'inverse. Quoi qu'il en soit, il ne semble pas y avoir de grande différence entre ces deux phases car leurs indices de réfraction sont peu différents et il est permis de supposer, d'après l'homogénéité de la lumière à l'ultra-microscope, que les micelles sont trop rapprochées pour permettre une réfraction latérale, ainsi que cela se passe pour la plupart des milieux colloïdaux hétérogènes. On peut donc se représenter le cytoplasme comme un réseau extrêmement fin de courants canaliculaires séparant des blocs de consistance légèrement différente. Ceci explique d'une part « l'*appareil réticulaire* » des auteurs italiens et permet de comprendre la *trophosponge* que l'on a décrite à l'intérieur des cellules. Ce contenant réticulaire — qu'il soit plus ou moins consistant, c'est-à-dire à l'état de gel ou de sol vis-à-vis de son contenu — semble jouer un rôle très important dans la viscosité générale du milieu cytoplasmique, ainsi que dans les échanges inter-cellulaires ou inter-tissulaires. Les recherches d'Hardy ont montré que, suivant le fixateur employé, on pouvait mettre en évidence soit l'appareil réticulaire (fixation au sublimé), soit les amas isolés (acide osmique).

La forme, le volume et la consistance de ces composants cellulaires varient constamment suivant les influences physico-chimiques du moment. Il en résulte des modifications souvent importantes de la consistance du milieu et de la viscosité du protoplasme; celle-ci à son tour règle l'action des ferments endo-cellulaires, non seulement dans la vitesse de leur action, mais aussi et surtout dans leur mode d'action synthétique ou hydrolysant (Bourquelot). Les effets de la viscosité du cytoplasme ont donc une importance de premier plan dans le métabolisme intra et inter-cellulaire, mais il est difficile à l'heure actuelle d'en apprécier la valeur et la nature.

D'autres éléments jouent un rôle important tant dans les échanges que dans les actions diastasiques; ce sont les *métalloïdes* et les *halogènes*; le rôle des alcalins dans la perméabilité des membranes cellulaires et nucléaires (Meyer et Schäffer), le potentiel électrique dans les états colloïdaux (P. Girard, Nernst, Arrhenius) et dans les échanges intra et inter-cellulaires (Loeb) commencent seulement aujourd'hui à nous être connus.

Il faut considérer que ces échanges intra-cellulaires ont lieu d'une façon continue dans toutes les cellules vivantes et qu'ainsi chacune d'elles représente un petit organisme complet, comparable à une amibe ou à une algue. La limite entre le noyau et le protoplasma est plus ou moins perméable et permet les échanges suivant la condensation des lipoïdes constituants et la teneur

en sels alcalins. Les membranes cellulaires animales atteignent rarement la consistance solide des membranes cellulaires végétales. Les échanges intra et extra-cellulaires s'établissent grâce au changement continuel de la composition du milieu. Il en résulte un mouvement permanent de la pression osmotique en raison des modifications constantes de la tension superficielle et du potentiel électrique de la cellule à l'égard de son milieu. La tension superficielle est la condition première des condensations périphériques intra-cellulaires; elle règle la perméabilité de la membrane cellulaire et ainsi les entrées et les sorties.

Quant au contenu cellulaire, il ne se résume pas à la suspension colloïdale, que l'on peut mettre en évidence au moyen de fixations délicates. On y trouve des éléments hétérogènes, dont les uns font partie de ce contenu, comme les mitochondries, dont les autres sont introduits par phagocytose ou apparaissent dans des conditions pathologiques.

Les mitochondries sont, avec le noyau, l'élément le plus constant de la cellule. Ce sont des corps extrêmement petits, décelables sur le vivant grâce à leur nature spéciale. Elles semblent jouer un rôle important dans les fonctions sécrétrices et héréditaires des cellules et se divisent indépendamment du noyau pour se répartir dans les cellules filles.

Il a été démontré que la cellule fixe d'une manière élective, parmi les substances multiples que la lymphe amène à son contact, celles qui sont utiles à son fonctionnement (Regaud). Ces substances sont élaborées et transformées par les mitochondries. Qu'il s'agisse de préparer les matériaux d'une sécrétion, de constituer une réserve, même de construire une fibre musculaire, le premier phénomène histologiquement constatable est la différenciation d'une mitochondrie. Dans les cellules végétales, c'est au niveau des mitochondries que se forment l'amidon, la chlorophylle, beaucoup de pigments (Guilliermond).

Les mitochondries ont donc des fonctions très importantes et très diverses, correspondant à des constitutions chimiques elles-mêmes très différentes. Ces différences, non seulement entre les mitochondries des diverses cellules, mais entre les diverses mitochondries d'une même cellule peuvent être mises en évidence par l'examen histologique (Linossier).

L'importance biologique des mitochondries est donc considérable, elle a été l'origine de l'ingénieuse hypothèse des « *Symbiotes* » de Portier.

Cellule cancéreuse. — Voyons maintenant si les caractères histophysiologiques de la cellule normale, tels que nous venons de les exposer, nous fournissent des renseignements susceptibles d'éclairer les caractères biologiques de la cellule cancéreuse. Celle-ci, rappelons-le, n'a guère fait l'objet jusqu'ici de recherches méthodiques orientées dans ce sens et l'on ne peut encore raisonner que par analogie.

Le *noyau* de la cellule cancéreuse diffère souvent peu, du point de vue morphologique, de celui de la cellule normale. Nous avons vu que le noyau cancéreux est ordinairement caractérisé par une affinité tinctoriale prononcée pour les colorants basiques, cette hyperchromatophilie étant attribuée à une surcharge en chromatine dont on ne connaît guère la cause. Il est possible que cette propriété hyperchromatophile soit due à une augmentation du noyau en acide libre, c'est-à-dire à un déplacement interne dans la constitution de la nucléoprotéine nucléaire; ceci semble d'autant plus vraisemblable que le cytoplasme des cellules cancéreuses présente, lui aussi, une exagération de ces affinités tinctoriales basophiles, propriétés relevant d'une modification analogue à celle du noyau. Il est difficile à l'heure actuelle, sinon impossible, de juger de la valeur de cette hypothèse.

Cette hyperchromatophilie a été également invoquée pour expliquer les *anomalies caryocinétiques* si fréquentes dans les cellules cancéreuses. Nous avons rappelé les lois physico-chimiques qui régissent les mouvements endo-

cellulaires, lois qui, très vraisemblablement, doivent trouver leur application dans la cellule cancéreuse. Mais on sait que dans celle-ci les échanges du métabolisme étant plus fréquents et plus abondants, les différences de pression osmotique et de tension superficielle y sont plus marquées. On peut supposer qu'il y a, dans la cellule cancéreuse, une plus grande quantité de courants intra-cellulaires, orientés dans des sens plus nombreux et qui confluent en un nombre plus grand de sphères attractives, ce qui expliquerait le plus grand nombre de *centrosomes* et de *figures mitotiques*. Ces mitoses seront nombreuses et régulières si les courants restent indépendants les uns des autres; elles confluеront d'autant plus que les phénomènes d'attraction moléculaire, d'aspiration capillaire, etc., entraîneront des perturbations plus importantes dans la direction de ces courants; elles finiront même par se fusionner complètement, en formant des spirales ou des couronnes. Ces faits sont éminemment variables. Si l'on peut retrouver en effet dans le monde cellulaire infiniment petit des analogies avec ce qui se passe dans le monde astral infiniment grand, il faut remarquer que les changements d'orientation, de vitesse et de masse se font avec une rapidité qui nous paraît extrêmement grande, vis-à-vis de la lenteur apparente des transformations cosmiques. Quoi qu'il en soit, ces transformations aboutissent, pour la cellule cancéreuse, à une multiplication exagérée. Il serait intéressant de savoir si cette propriété biologique nouvelle est commune ou non à toutes les cellules-filles cancéreuses. C'est là une question qui nous semble importante, parce qu'elle permettrait de retrouver, au moyen de la culture de tissus vivants, des descendances de races vivaces à côté d'autres de vitalité amoindrie. Ceci n'a pas été étudié jusqu'ici, mais certaines observations de Bashford et de ses collaborateurs, sur le rythme de la virulence du cancer et les zones de prolifération dans le nodule tumoral, semblent indiquer que de telles différences doivent exister entre les divers types de cellules cancéreuses.

Le *cytoplasme* de la cellule cancéreuse n'a guère été étudié encore par les méthodes histo-physiologiques modernes, et l'on ne sait rien sur la structure colloïdale des milieux protoplasmiques cancéreux, pas plus que sur la composition stéréophysique de ses organites. Nous avons dit ailleurs que les *mitochondries* y sont aussi nombreuses que dans la cellule normale et que les granulations d'Altmann, peut-être identiques aux mitochondries, ont été observées plus souvent dans l'épithélioma que dans le sarcome.

Les dégénérescences cellulaires, si fréquentes au sein des tumeurs, reconnaissent des causes multiples. En dehors des conditions vasculaires, sanguines ou lymphatiques, ou des conditions de trophicité nerveuse qui sont des causes fréquentes de dégénérescences, il est vraisemblable que celles-ci apparaissent plus souvent spontanément dans la cellule cancéreuse que dans la cellule normale. Les travaux de Waldvogel, Saxl, Launoy et d'autres sur l'autolyse aseptique, ont montré en effet que l'apparition de gouttelettes graisseuses dans l'autolyse tient uniquement à ce que des graisses liées auparavant à d'autres substances protoplasmiques (protéiques) et jusqu'alors invisibles ont été démasquées et rendues visibles : il y a eu *lipophanérose*.

Or toute cellule, ou toute partie de cellule qui cesse de fonctionner, subit immédiatement l'autolyse, c'est-à-dire dégénère et meurt. Cette dégénérescence n'est que l'apparition de combinaisons chimico-physiques qui ne sont stables que tant que l'apport d'oxygène et l'élimination des déchets se fait régulièrement. Ainsi la dégénérescence n'est que la traduction de l'arrêt d'une fonction cellulaire avec déplacement immédiat des liaisons biochimiques et précipitation de substances dues aux modifications de la suspension colloïdale. Ce ne sont donc pas des substances nouvelles qui apparaissent dans la cellule dégénérée, par absorption ou transformation, mais bien des corps faisant partie de l'élément cellulaire qui sont mis en évidence, *démasqués* suivant l'expression de Policard. Ceci concerne surtout les substances grasses qui forment la majorité du corps cellulaire, mais il peut en être de même pour les

substances hydrocarbonées ou azotées. De plus, l'arrêt progressif des fonctions physiologiques de sécrétion cellulaire aboutit à une accumulation et à une surcharge de matières de réserve au sein même de la cellule cancéreuse. Cette accumulation de substances de réserve ou de déchets crée une augmentation considérable des contacts chimico-physiques et par conséquent une intensification du métabolisme cellulaire, qui, en fin de compte, peut provoquer l'arrêt de toute fonction, puis l'autolyse et la mort de la cellule.

Conclusions. — La cellule cancéreuse nous apparaît donc comme un organisme différent de la cellule normale, au triple point de vue : morphologique, biochimique et stéréophysique.

Du point de vue morphologique, l'aspect et le volume des cellules présentent des caractères particuliers et souvent spécifiques. Les mitoses y sont nombreuses et se retrouvent dans toute l'étendue du tissu cancéreux. Le cancer crée toujours, à nouveau, dans ses cellules-filles, son potentiel générateur.

Du point de vue biochimique, l'intensité et les modifications du métabolisme endocellulaire sont évidentes et des plus importantes. Elles entraînent l'arrêt des fonctions physiologiques, avec apparition de substances par autolyse et élimination des déchets anormaux : les « toxines cancéreuses ».

Du point de vue stéréophysique, on note avant tout l'augmentation de la tension superficielle, sur le compte de laquelle on peut mettre la mobilité exagérée, les mouvements amiboïdes et le haut pouvoir phagocytaire de la cellule cancéreuse. Ce sont des causes du même ordre qui provoqueront l'augmentation de nombre et l'irrégularité des figures mitotiques. Enfin les effets pathologiques des actions diastasiques, et le manque de régulation diastasique de l'assimilation et de la désassimilation, trouveront en partie leur explication dans les modifications de la viscosité.

Ainsi l'étude biologique de la cellule cancéreuse met bien en évidence l'existence d'un bouleversement des fonctions endo-cellulaires qui entraîne la perte du rythme physiologique cellulaire.

Physiologiquement, on peut considérer que la vie cellulaire est liée à un équilibre entre les fonctions d'assimilation et de prolifération d'une part, de désassimilation et de réduction d'autre part. Cet équilibre est rompu à chaque instant par des perturbations mécaniques, chimiques ou physiques qui aboutissent au rétablissement de l'équilibre physiologique, ou à l'arrêt des fonctions avec autolyse cellulaire; ceci grâce au concours de certains catalyseurs, soit électrolytes alcalins, soit hormones inhibiteurs ou accélérateurs, soit peut-être des deux à la fois. Dans certaines conditions physiologiques, comme le développement de l'œuf ou des tissus embryonnaires, l'intensité des fonctions d'assimilation est considérablement accrue, probablement par la présence en quantité exagérée de catalyseurs physiologiques minéraux ou organiques.

Pathologiquement, on peut noter dans l'inflammation, dans l'hypertrophie ou dans la néoplasie bénigne une accentuation encore plus évidente des fonctions prolifératives cellulaires, qu'elle qu'en soit la cause, c'est-à-dire quelle que soit la lésion ou l'excitation initiale. Là aussi, on peut supposer la présence de catalyseurs physiologiques et pathologiques, qui agissent à la fois sur des tissus différents, mais en respectant leurs connexions physiologiques tissulaires, au cours de leur hyperplasie. Mais l'équilibre physiologique intracellulaire finit par se rétablir et la prévalence de la fonction proliférative s'arrête, peut-être sous l'action frénatrice de l'un des deux tissus sur l'autre, ainsi que cela a été observé dans les cultures de tissus vivants (Champy).

Dans le *cancer*, le rythme vital endo-cellulaire disparaît définitivement et la régulation des phénomènes physiologiques normaux ne se rétablit plus. Ce phénomène n'intéresse plus ici des tissus différents, mais bien une cellule unique, ou quelques cellules, qui formeront un néo-tissu. Le processus cancéreux se distingue donc des autres grands processus généraux par un phénomène biologique négatif.

Ce dérèglement intra-cellulaire devient héréditaire et se transmet de la cellule-mère cancéreuse aux cellules-filles; il semble pouvoir être comparé au phénomène mis récemment en valeur par d'Hérelle, phénomène qui consiste dans un déréglement héréditaire avec prédominance des phénomènes désassimilateurs.

Quant à la cause de ce déréglement héréditaire, elle nous est à l'heure actuelle tout à fait inconnue. Kabeshima propose d'interpréter le phénomène d'Hérelle dans le sens de la transmission héréditaire cellulaire d'un ferment autolytique nouvellement acquis. On peut supposer que dans le cancer, il y a perte du ferment réversible qui maintient l'équilibre physiologique de la cellule et dont la disparition permet la prolifération indéfinie des éléments néoplasiques. Mais on ne peut pas cependant éliminer complètement l'hypothèse de l'acquisition nouvelle, par la cellule cancéreuse, d'un ferment assimilateur, agent chimique ou virus (Loeb) comparable à celui qui existe dans certaines épithélioses. Toutefois les cellules atteintes par ce dernier virus ne présentent pas de propriétés biologiques aussi définies que la cellule cancéreuse.

Enfin les recherches de Ringer, de Höber, de Clark de Clowes et d'autres auteurs ont bien mis en évidence l'action réciproquement frénatrice de certains électrolytes (soude, potasse, chaux et magnésie) et les travaux de Bertrand et de Naegeli, l'action oligodynamique de certains métalloïdes (manganèse, zinc, cuivre). On peut donc supposer — et les constatations chimiques faites chez les cancéreux nous y autorisent — que le manque plus ou moins complet de chaux et de magnésie dans la cellule cancéreuse provoque l'irréversibilité des diastases régulatrices de la cellule normale.

Si nous sommes entrés dans ces détails d'ordre cyto-physiologiques, ce n'est pas que nous ayons voulu apporter, après tant d'autres, une théorie nouvelle du cancer. Mais il nous a semblé intéressant d'essayer d'interpréter le phénomène de la cancérisation cellulaire (et non d'en préciser la cause intime) en nous dégageant des conceptions classiques (infectieuses, parasitaires ou autres invoquées jusqu'ici), pour envisager le phénomène d'un point de vue biologique très général.

IV

L'ÉVOLUTION DU PROCESSUS CANCÉREUX

Nous avons montré comment pouvait être interprété, à l'heure actuelle, le mécanisme intime du processus cancéreux, c'est-à-dire le processus *de la cancérisation de la cellule*. Lorsque celle-ci est réalisée, le cancer tend à s'accroître et à se développer pour finir par envahir l'organisme aussi bien par ses propres éléments cellulaires que par les déchets qu'il élimine. Cette évolution correspond à la deuxième phase du cancer, à la *cancérisation de l'organisme* dont nous allons faire l'étude dans le présent chapitre.

§ 1. — DÉBUT, ACCROISSEMENT ET ENVAHISSEMENT

Le mode de début d'une tumeur maligne est difficile à préciser au microscope. Il s'agit, en effet, de savoir comment se forme le premier nodule cancéreux et quels sont les différents stades de son développement ultérieur. Pour les uns, la formation du nodule tumoral résulte de la multiplication indéfinie d'une seule cellule, de celle qui a subi la cancérisation primitive; pour d'autres, au contraire, plusieurs cellules subissent une transformation néoplasique simultanée et participent ainsi à l'évolution cancéreuse; la cancérisation cellulaire se renouvelle donc toujours à nouveau.

Accroissement par substitution. — Sur une préparation histologique un peu étendue, intéressant à la fois le nodule tumoral et le tissu sain avoisinant, on peut distinguer 3 zones : une zone centrale, une zone intermédiaire et une zone périphérique.

La zone centrale comprend le tissu tumoral; elle est facile à reconnaître par son aspect architectural, différent du tissu normal, par la forme et le volume irrégulier de ses cellules, leurs affinités tinctoriales particulières et par le nombre et les variétés des mitoses.

La zone phériphérique comprend le tissu sain dans lequel s'est développée la tumeur, mais dans une région où sa structure est sensiblement normale.

La zone intermédiaire placée entre les deux précédentes est représentée par une bande plus ou moins large de tissu en réaction inflammatoire, dont les caractères varient suivant le type de la tumeur. Dans cette zone se trouvent encore de nombreuses cellules tumorales desquamées, nécrosées et dégénérées dont les éléments sont souvent phagocytés par les cellules inflammatoires. Plus en dehors, à la limite de la tumeur et du tissu sain, apparaissent des modifications hyperplasiques et hypertrophiques intéressant les tissus de l'organe où siège la tumeur et dont les caractères sont analogues à ceux des processus inflammatoires chroniques. Cette zone intermédiaire, comme la zone périphérique, est en déplacement constant, au fur et à mesure que s'accroît et prolifère la zone centrale néoplasique.

C'est au centre du nodule que se trouve la première cellule cancéreuse; c'est d'elle seule que naîtront toutes les autres cellules néoplasiques qui

vont excentriquement proliférer et constituer l'envahissement tumoral. Ainsi le nodule cancéreux d'origine unicentrique s'accroît par la multiplication de ses propres éléments qui vont prendre la place du tissu avoisinant : c'est la nécrose et la disparition des éléments péri-tumoraux qui permet la prolifération des cellules-filles néoplasiques et par conséquent l'accroissement excentrique d'une tumeur suivant la *théorie de l'accroissement des tumeurs par substitution*, acceptée par tous les auteurs.

L'étude du cancer poursuivie expérimentalement chez les animaux a confirmé l'origine surtout unicentrique des petits nodules tumoraux et leur développement par accroissement et prolifération propre, ainsi qu'il ressort de la série des recherches de Fibiger.

Accroissement par transformation. — Pour d'autres auteurs, le nodule tumoral peut, dans certains cas, s'accroître par transformation. Ménétrier qui s'est fait le défenseur de cette opinion pense « que le cancer non encore « sorti du tissu ou de l'organe dans lequel il a pris naissance peut s'étendre « par transformation des éléments similaires, des éléments de même « nature que ceux qui lui ont donné naissance et qui se sont trouvés « soumis aux mêmes causes modificatrices et préparatoires de l'évolution « cancéreuse. »

Dans son livre sur le Cancer, Ménétrier donne une série de figures (notamment de cancers de l'estomac et du foie) qui montrent l'extension de l'épithélioma par passage de l'hyperplasie glandulaire ou parenchymateuse simple à l'hyperplasie néoplasique. Dans ces cas il ne s'agit pas pour lui d'une transformation des éléments des tissus avoisinant le cancer par une sorte d'action de présence ou d'infection propagée, mais bien de la continuation du processus formateur du cancer, dans les conditions mêmes où il a commencé. Il trouve là une confirmation de sa conception : « le cancer n'est pas une *forme morbide primitive*, c'est un aboutissant d'états pathologiques multiples, antérieurs et préparatoires » ; le cancer est donc toujours préparé par une période inflammatoire ou irritative prolongée qui est nécessaire à la production de la cellule cancéreuse ; c'est l'hyperplasie irritative pré-cancéreuse, préface sans cesse renouvelée du processus cancéreux, qui, du même fait, va concourir à son développement extensif.

Développement. — Une fois constitué, le nodule cancéreux s'accroît pour ainsi dire indéfiniment ; ses cellules se propagent de proche en proche, infiltrent et envahissent les tissus avoisinants pour finir par se généraliser à distance par métastases. C'est dire qu'à la phase locale du cancer, correspondant au développement du nodule cancéreux et à sa prolifération première, succède tôt ou tard une phase de généralisation.

La phase locale est d'autant plus importante à étudier qu'elle résume à elle seule à peu près tous les phénomènes biologiques et histologiques que l'on peut observer dans la marche et la propagation du cancer à travers l'organisme : extension de la tumeur, réaction locale de l'organisme, formation du stroma.

Au cours de son développement excentrique, une tumeur — qu'elle soit bénigne ou maligne, formée de cellules adultes plus ou moins dédifférenciées

ou de cellules embryonnaires plus ou moins différenciées — aura toujours une action de refoulement sur le tissu environnant. Les cellules de ce tissu sain peuvent rester inactives et se laisser tasser en couches lamellaires plus ou moins serrées, ou subir une régression lente et s'atrophier progressivement, ou enfin présenter une certaine prolifération réactionnelle.

Dans le cancer, c'est ce dernier processus que l'on observe le plus souvent; cela tient à ce que le tissu cancéreux élimine certaines substances qui exercent une action nocive, irritative ou nécrosante sur les tissus avoisinants.

Cependant, le nodule cancéreux ne conserve pas longtemps son mode de croissance régulièrement excentrique. Les cellules néoplasiques vont pénétrer dans les interstices des tissus sains environnants et y former de nouvelles masses néoplasiques; cet envahissement se fait soit d'une façon passive, par poussée de nouvelles cellules néoformées, soit d'une façon active grâce aux mouvements amiboïdes des éléments tumoraux décrits pour la première fois par Virchow. La destruction du tissu envahi n'est pas seulement l'effet de phénomènes mécaniques de compression, mais dépend aussi de phénomènes chimiques ou diastasiques.

Au cours de son évolution, le cancer peut envahir la surface de l'organe dans lequel il se développe et arriver, par rupture du revêtement superficiel, au contact du milieu extérieur; il en résulte une *ulcération*. Celle-ci devient bientôt le siège d'une riche prolifération microbienne, source d'infection qui modifie l'évolution de la tumeur.

Pendant que la tumeur s'accroît, par prolifération de ses éléments propres, il se passe autour d'elle des réactions importantes qui vont servir à l'édification de son stroma. Nous reviendrons ailleurs, à propos des réactions de défense locale de l'organisme, sur ce sujet.

L'étude de l'édification du *stroma cancéreux* a été surtout poursuivie sur les greffes cancéreuses chez les animaux, qui ont montré que le stroma d'une tumeur est presque entièrement fourni par l'organe ou le tissu envahi. Suivant la nature du néoplasme, son action plus ou moins plastique et la rapidité plus ou moins grande de son évolution, la richesse en stroma sera plus ou moins importante.

La formation du stroma se fait d'une part, aux dépens de la charpente conjonctive du parenchyme envahi, restée sur place après disparition des éléments nobles et réadaptée immédiatement à ses nouvelles fonctions nutritives et défensives, et d'autre part, aux dépens d'un tissu d'infiltration réactionnel périphérique. Celui-ci — comme l'ont montré Bashford, Haaland, Russel, da Fano, Ribbert — est d'abord l'expression d'une réaction défensive de l'organisme, puis devient un auxiliaire précieux, un facteur indispensable même dans la progression et le développement de la tumeur. En s'infiltrant dans les tissus environnants, le tissu réactionnel provoque des viciations fonctionnelles au sein du tissu normal et prépare ainsi l'attaque du cancer; de plus, il disjoint et élargit les espaces déjà préexistants, et permet ainsi aux bourgeons néoplasiques envahissants d'effectuer leur marche progressive.

Comme son stroma conjonctif la tumeur puise son réseau vasculaire à deux origines :

Au début, le nodule tumoral est entouré, puis envahi par un tissu de granulation d'autant plus abondant que dans certains cas la tumeur semble exercer une action chimiotactique sur les éléments réactionnels de l'organisme. Les néocapillaires de ce tissu de granulation pénètrent en quantité innombrable dans l'intérieur de la tumeur pour lui fournir ses éléments de nutrition. Puis, à mesure qu'elle s'accroît, la tumeur joint à son stroma les vaisseaux préexistants du tissu envahi.

Le nombre de vaisseaux conditionne l'évolution ultérieure et peut en modifier l'aspect : rapidité d'extension, arrêt, nécrose.

Il ne paraît pas y avoir de différences notables dans le mode d'accroissement des tumeurs suivant qu'elles prennent leur origine au niveau d'une malformation congénitale ou qu'elles se développent sur un processus inflammatoire hyperplasique. Il en est ainsi pour les différentes tumeurs épithéliales.

Pour les tumeurs conjonctives, dont les formes de début nous sont beaucoup moins bien connues, l'édification des processus de départ et notamment du stroma conjonctif est beaucoup plus difficile à suivre; ceci d'autant plus que les sarcomes remplacent parfois des processus inflammatoires chroniques, ce qui vient encore compliquer le problème.

Envahissement à distance. — Il se fait par l'infiltration et la destruction des tissus; c'est là un des caractères les plus importants des processus cancéreux. *Toute tumeur envahissante et destructive est une tumeur maligne quel que soit l'aspect et l'état de différenciation de ses éléments constituants.*

Dans l'envahissement néoplasique, on peut distinguer :

1° Les tumeurs où l'infiltration inflammatoire leucocytaire précède et prépare le terrain à la pénétration des éléments néoplasiques;

2° Les tumeurs où l'infiltration néoplasique se fait directement par les éléments néoplasiques eux-mêmes. Ceux-ci peuvent pénétrer en masse les tissus, bouleverser et détruire tout ce qui s'oppose à leur passage, ou au contraire s'infiltrer par de minces coulées interstitielles ou endo-lymphatiques dont la réunion réalise toutes les formes de transition entre ces deux extrêmes;

3° Les tumeurs accompagnées de réaction fibreuse prononcée, que celle-ci soit antérieure, simultanée ou postérieure au développement de la tumeur.

Dans les tissus envahis apparaissent des réactions variables; c'est ainsi que l'on peut noter la formation de plasmodes géants (notamment dans le tissu musculaire), des phénomènes de dégénérescence ou de nécrose. Dans les glandes le développement d'une tumeur détermine souvent la formation de kystes par compression et oblitération des conduits excréteurs. Dans les tissus osseux et cartilagineux apparaissent des réactions plus complexes : l'envahissement de l'os s'accompagne d'un processus de résorption lacunaire dans lequel, semble-t-il, les ostéoclastes et les phénomènes particuliers du métabolisme osseux (halistérèse) jouent un rôle important; une fois l'osséine résorbée et remplacée par un tissu conjonctif jeune, les éléments néoplasiques y pénétreront. Parfois la destruction des vaisseaux

nourriciers entraîne la nécrose de la substance osseuse dont les éléments sont remplacés par le tissu de sclérose ou par le cancer lui-même.

Le cartilage au contraire est extrêmement résistant, aussi bien à l'égard du cancer que de la plupart des processus inflammatoires; son envahissement se fait d'autant plus lentement que sa structure amorphe et son absence d'éléments vasculaires offrent peu de prise à l'envahissement néoplasique.

L'envahissement néoplasique des vaisseaux étant intimement lié à la formation des métastases, nous en ferons l'étude à propos de celles-ci.

§ 2. — MÉTASTASES CANCÉREUSES

L'envahissement et la généralisation du cancer se font dans la grande majorité des cas par les métastases, c'est-à-dire par la colonisation du cancer à distance. On retrouve là l'application d'un phénomène fréquemment observé en pathologie générale, notamment dans les processus infectieux; mais tandis qu'ici, ce sont les agents infectieux, les *microbes* qui se déplacent pour aller déterminer à distance de nouveaux foyers par action sur les tissus qu'ils envahissent, dans le cancer, au contraire, ce sont les *cellules* elles-mêmes qui émigrent et qui, jouant le rôle de parasites, viennent se fixer en un lieu nouveau pour y végéter.

1. — **Formation des métastases.** — Le mécanisme intime de la formation et du développement des métastases est le même que celui de l'envahissement local du cancer. Les cellules proliférantes pénètrent dans un vaisseau (lymphatique ou sanguin) et sont transportées à distance en un point où elles vont se fixer. Là, elles se trouvent d'abord exposées aux différentes réactions qui dans tout tissu tendent à lutter contre l'envahissement d'un corps étranger. Les premiers éléments néoplasiques ne pouvant coloniser vont succomber sous l'action défensive des éléments conjonctifs et peut-être épithéliaux de l'organe envahi. Puis, par la désintégration et les toxines libérées du fait même de leur nécrose, les cellules cancéreuses détruites vont exercer autour d'elles des influences nocives, qui aboutissent à une diminution de la résistance physiologique des tissus envahis et à une atténuation progressive des réactions anti-cancéreuses qui permettra finalement la colonisation. La cellule cancéreuse ainsi installée dans un nouvel organe prolifère, se multiplie et donne naissance à un noyau néoplasique secondaire : c'est la *métastase* qui, à son tour, pourra donner naissance à de nouveaux foyers.

2. — **Structure des métastases.** *a*) **Structure semblable à celle de la tumeur primitive.** L'aspect et la structure des noyaux cancéreux secondaires sont en général fort peu différents de ceux de la tumeur primitive. Cette loi générale en pathologie tumorale, de l'identité structurale d'une tumeur primitive et de ses noyaux secondaires, souffre cependant quelques exceptions, et l'on peut observer des différences architecturales et surtout cytologiques entre la constitution d'un noyau secondaire et certains points

ou la totalité d'une tumeur primitive. Habituellement, au niveau des noyaux secondaires la structure est plus pure, plus typique que celle du cancer primitif. Ceci tient peut-être à ce que les métastases se font à partir du moment où la tumeur primitive s'est stabilisée, s'est fixée dans son évolution, au moment où ses cellules semblent avoir atteint un type cellulaire quasi définitif. On peut donc considérer que la métastase représente, par rapport au cancer, une culture pure, au même titre qu'un repiquage d'une colonie bactérienne. Il est vraisemblable aussi que les éléments d'un noyau métastatique sont à un stade évolutif plus jeune, ce qui explique leur aspect plus pur et homogène. La simplification des éléments d'une tumeur au niveau de ses noyaux métastatiques secondaires a une réelle importance pratique; souvent, en effet, il arrive qu'on hésite dans le diagnostic différentiel d'une tumeur épithéliale ou conjonctive très atypique, diagnostic que l'examen des noyaux secondaires permettra souvent de faire, grâce à ce que là, les éléments néoplasiques auront conservé les caractères du tissu originel d'où elle dérive.

Le *stroma*, dans les noyaux métastatiques comme dans le cancer primitif, est fourni entièrement par le tissu ou l'organe envahi. Les processus d'élaboration du stroma sont exactement les mêmes que ceux des greffes de cancer expérimental (voir ce chapitre).

b) **Structure différente de la tumeur primitive.**

La tumeur primitive peut subir secondairement, après avoir essaimé des métastases, des modifications et des transformations qui viennent modifier considérablement son type originel. C'est ainsi, qu'un épithélioma encéphaloïde peut devenir squirrheux, qu'une tumeur d'aspect nettement organoïde peut devenir histioïde; les métastases datant d'avant cette transformation structurale revêtiront un type cytologique que l'on ne trouve plus guère dans la tumeur primitive au moment de l'examen histologique. L'on peut alors faire des erreurs de diagnostic et croire à l'existence de tumeurs multiples.

D'autres fois, mais très exceptionnellement, on peut voir une tumeur glandulaire évoluer, en même temps vers le type pluristratifié et lobulé, et vers le type colloïde (Wolf et Oberling). Les différents types de ce cancer sont capables de donner des métastases qui seront de structures très différentes les unes des autres, quoique nées de la même tumeur.

Dans le cas de tumeurs multiples de structure différente (épithéliome et sarcome) ou de tumeurs mixtes (épithélio-sarcome) chacune de ces tumeurs pourra faire des métastases pour son propre compte et donner naissance à des noyaux secondaires soit du type mixte, soit du type sarcome ou épithéliome. Ces faits sont bien connus tant en pathologie humaine qu'en pathologie expérimentale (Ehrlich, Apolant, Clunet, Fibiger).

3. — **Voies suivies par les métastases.** — Les métastases cancéreuses se font par différentes voies : *voies lymphatiques*, *voies sanguines*, *voies ou conduits naturels*, *voies séreuses*, ou encore au moyen de *greffes*.

D'une façon générale, la pénétration dans le système vasculaire se fait suivant différents modes. Certaines tumeurs très riches en vaisseaux poussent

dans l'intérieur de ceux-ci des bourgeons qui prolifèrent et se développent dans la lumière vasculaire, puis un petit fragment de tissu se détache et, lancé dans la circulation générale, va donner lieu à une métastase. Dans d'autres cas, la pénétration des éléments tumoraux dans l'intérieur d'un vaisseau se fait après rupture de la paroi vasculaire et pénétration des cellules cancéreuses par infiltration progressive. Ce dernier processus est habituel dans les épithéliomes, alors que le précédent, c'est-à-dire le bourgeonnement intra-vasculaire, s'observe surtout dans les sarcomes; ceci s'explique facilement puisque dans les tumeurs conjonctives malignes, la paroi des vaisseaux est très souvent constituée par les éléments propres de la tumeur elle-même.

A. **La voie lymphatique** est la voie la plus fréquemment suivie par les métastases cancéreuses, principalement par les tumeurs épithéliales. Dès leur pénétration dans les canaux lymphatiques, les cellules néoplasiques prolifèrent d'abord le long de la paroi, puis quelques-unes d'entre elles sont détachées par le courant circulatoire lymphatique — ou par toute autre action mécanique — et parviennent au premier relai lymphatique : le ganglion. Là, les cellules cancéreuses arrêtées vont constituer par leur prolifération un premier noyau métastasique.

Le mode de pénétration des éléments néoplasiques dans un capillaire ou un vaisseau lymphatique, que nous venons de décrire, n'est pas le seul qui puisse se présenter et l'on connaît d'autres modes de formation des métastases cancéreuses par cette voie. Les cellules tumorales capables d'exécuter des mouvements amiboïdes, peuvent, semble-t-il, circuler par leurs propres moyens à l'intérieur des conduits vasculaires sans laisser aucune trace de leur passage, si ce n'est une réaction inflammatoire, souvent discrète, des parois vasculaires. Cette possibilité de *perméation des vaisseaux lymphatiques* par des cellules cancéreuses, qui vont ensuite se fixer à distance, a fait l'objet de recherches intéressantes de la part de Handley. Pour cet auteur, l'embolie lymphatique n'est que secondaire et accessoire, et c'est à la migration active des éléments néoplasiques à l'intérieur du canal lymphatique qu'il faut attribuer le rôle principal de la dissémination du cancer. En reprenant les travaux de Sappey, Handley a précisé d'abord les détails anatomiques des voies lymphatiques superficielles et profondes du sein; il a montré que la voie principale du réseau lymphatique de la glande mammaire occupe l'aponévrose musculaire et non le système tégumentaire, ce qui a une importance pratique sur laquelle nous reviendrons; puis il a soutenu que le processus de la perméation s'oppose nettement à celui de l'embolie, qui pour lui serait exceptionnel; quant à la généralisation dans les cancers du sein, même à distance, elle ne serait pas due à des embolies, mais bien à des propagations actives par les voies lymphatiques. Les déductions pratiques découlant des recherches de Handley, du point de vue chirurgical, devaient, comme bien l'on pense, attirer l'attention des auteurs et notamment des chirurgiens (Gussenbaüer, Küster, Ewing, Delbet et Herrenschmidt). Ces deux derniers auteurs ont apporté à la théorie de Handley une série de critiques auxquelles nous souscrivons entièrement.

Avec eux, il faut remarquer que la doctrine de la perméation échappe à toute discussion puisque l'auteur admet que les cellules cancéreuses peuvent, à un moment donné, disparaître des lymphatiques sans laisser d'autres traces qu'une réaction fibreuse cicatricielle. Celle-ci enserre le vaisseau, l'exprime et le vide de son contenu, comme on vide un tube de vaseline en le pressant entre les doigts, de telle sorte que la progression primitive continue deviendrait discontinue. Handley a limité son étude à celle des cancers du sein, dont il n'a étudié que la forme pustuleuse, qui, on le sait, se généralise surtout par voie lymphatique. La perméation correspond en somme à ce que nous appelons la *lymphangite cancéreuse rétrograde*, sur l'importance et la fréquence de laquelle Handley a eu le mérite d'insister, mais elle ne conduit à aucune modification dans la technique du traitement opératoire des cancers du sein (Delbet et Herrenschmidt).

Métastases ganglionnaires. — L'évolution néoplasique ganglionnaire, quel que soit son mode de formation, est habituellement précédée d'une phase réactionnelle du tissu ganglionnaire lui-même. Cette phase est particulièrement importante à connaître, car elle s'accompagne d'augmentation de volume des ganglions et peut être souvent l'objet d'erreurs de diagnostic. L'étude histologique de ce stade réactionnel ganglionnaire a été bien précisée par Rubens, Duval et Fage.

Lorsqu'on examine les ganglions axillaires correspondants à un cancer du sein, on peut constater plusieurs types histologiques : des *ganglions scléreux*, qui sont, à juste titre, considérés comme des cicatrices d'inflammations antérieures et ne représentent, au point de vue de la défense contre le cancer, aucun élément actif ; des ganglions en involution adipeuse, *ganglions quiescents* de Fage, qui présentent sous l'influence du cancer une reviviscence de leur activité lymphoïde, faisant reculer leur tissu adipeux devant une néoformation de cellules germinatives et de lymphocytes ; des *ganglions cancéreux*, c'est-à-dire des ganglions complètement envahis par le processus néoplasique. Ce sont enfin des ganglions à structure voisine de la normale, mais considérablement hypertrophiés, et à centres germinatifs plus nombreux déversant à profusion des lymphocytes et des microphages dans le courant lymphatique.

Ces derniers offrent à un examen minutieux une réaction de défense évidente qui peut revêtir plusieurs aspects.

Un premier type est dénommé par Fage *type différencié dans toutes ses parties* ; le ganglion présente une notable augmentation et l'hypertrophie de ses centres germinatifs en constitue le caractère primordial ; cette hyperplasie peut même aller jusqu'à l'apparition de centres germinatifs néoformés dans la substance médullaire, fait déjà signalé par Soupault et Labbé. Les diverses parties du ganglion, capsule, sinus sous-capsulaire et caverneux, masses folliculaires restent nettement différenciés et justifient la dénomination donnée à ce premier type.

Il en est tout autrement dans le *type indifférencié homogène*. Ici le ganglion hypertrophié apparaît comme une masse lymphoïde, diffuse, uniforme, entourée d'une capsule. Il semble que tous les éléments du ganglion, cellules germinatives de Flemming, macrophages, cellules conjonctives du

réseau lui-même se transforment en lymphocytes ; la raréfaction du réticulum de soutien les rend très friables (*lymphome fragile* de Fage). La disparition des centres germinatifs s'explique par le besoin incessant de lymphocytes en abondance et le centre producteur en arrive même à fournir ses cellules-mères.

Entre ces deux types extrêmes existent tous les intermédiaires.

Sous quelqu'aspect qu'elles se présentent, ces modifications du ganglion sont la preuve indéniable d'une réaction vis-à-vis d'un agent infectieux. Il y a lieu cependant de faire toutes réserves au sujet de l'action élective du cancer sur ces réactions ganglionnaires ; celles-ci peuvent être le fait d'irritations banales, de processus inflammatoires, mais il n'est à l'heure actuelle aucun élément qui permette de discriminer dans de tels ganglions la part qui revient au cancer et celle qui relève des processus inflammatoires antérieurs ou concomitants.

La réaction ne se limite pas à l'intérieur du ganglion. On constate en effet l'existence d'*amas lymphoïdes péricapsulaires*, lymphocytes et mononucléaires, siégeant sur tout le pourtour de la capsule. Ces amas lymphoïdes se transforment bientôt et deviennent de nouveaux centres élaborateurs de lymphocytes ; çà et là se différencient des centres germinatifs et le stroma conjonctif prend l'aspect réticulé. Puis on assiste à la néoformation d'une véritable capsule secondaire qui entoure les nouvelles masses folliculaires, phénomène qui a été dénommé le « recul de la capsule ».

Il nous paraît personnellement très logique de considérer, avec Fage, ces faits comme une réaction de défense du ganglion et du tissu lymphoïde en général, vis-à-vis de l'envahissement cancéreux.

A l'appui de cette conception défensive du ganglion, viennent s'ajouter des arguments tirés de l'étude histologique des éléments lymphoïdes que l'on peut rencontrer non plus au voisinage du ganglion, mais au sein même de la tumeur primitive, autour des îlots cancéreux où il n'est en effet pas rare de noter une infiltration lymphocytaire ou mononucléaire. Cette infiltration est considérée par certains auteurs comme ayant un rôle de défense et par conséquent comme secondaire à l'apparition du néoplasme, tandis que pour d'autres elle est le reliquat d'un processus infectieux antérieur qui peut être envisagé comme un état précancéreux. Il est à peu près impossible de trancher cette question d'une façon définitive et d'admettre une interprétation unique pour ces divers amas inflammatoires, qui ne se présentent d'ailleurs pas tous avec la même structure. Les uns, de peu d'importance, irrégulièrement disséminés, au pourtour des vaisseaux ou des nodules épithéliomateux, n'offrent aucune organisation particulière, et il est impossible de leur assigner une date d'apparition antérieure ou postérieure au néoplasme. D'autres offrent une constitution anatomique bien différente ; ils siègent à la périphérie des îlots cancéreux, les enserrent et présentent souvent, au milieu d'une nappe lymphocytaire, des centres germinatifs dont l'existence prend ici une importance toute particulière. Il n'y a pas, en effet, de formation génératrice à l'état normal, dans le point considéré, et leur apparition autour des amas cancéreux se présente bien comme une réaction de défense immédiate. C'est une sorte de ganglion en

miniature, ganglion de fortune qui n'aura cependant jamais la structure complète du ganglion normal.

Pour résumer ce qui précède, retenons donc l'hypertrophie des ganglions avec leurs formes diverses, la régénération des ganglions adipeux quiescents, les apports lymphoïdes des amas périganglionnaires avec recul de la capsule, la néoformation des centres germinatifs actifs dans l'intérieur de la tumeur. Tous ces faits viennent étayer la conception d'un rôle de défense évident de la part du tissu lymphoïde en général, et du ganglion en particulier.

Quoiqu'il en soit la première étape de la métastase cancéreuse, la *phase ganglionnaire* de la généralisation cancéreuse se trouve ainsi réalisée. Toutes les autres métastases se font suivant un processus très analogue. Du ganglion, de nouvelles cellules cancéreuses sont lancées dans la circulation pour aller, par le canal thoracique, rejoindre la circulation générale et donner lieu aux métastases viscérales.

L'envahissement du *canal thoracique* est extrêmement fréquent et peut se faire, comme celui des voies lymphatiques secondaires, soit par embolie des cellules néoplasiques qui, sans s'arrêter, gagnent les ganglions du cou et la jugulaire, soit par bourgeonnement pariétal des cellules cancéreuses qui aboutit à une oblitération complète du conduit.

B. **La voie sanguine** est, après la voie lymphatique, celle qui est le plus souvent suivie par les métastases cancéreuses. Les métastases par voie sanguine sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs riches en réseaux vasculaires sanguins, c'est-à-dire dans les sarcomes.

L'irruption des cellules cancéreuses dans les capillaires ou dans les veines peut se faire de différentes façons, comme pour les lymphatiques. Tantôt ce sont les vaisseaux qui, au sein même de la tumeur primitive, présentent des solutions de continuité de leur paroi, par suite de traumatismes ou par érosion et les cellules tumorales pénètrent à travers ces orifices. Tantôt, c'est la tumeur qui, au cours de son évolution progressive, arrive au contact d'un vaisseau de moyen calibre qu'elle entoure et enserre dans son tissu propre; mais il se passe un temps souvent assez prolongé, avant qu'un tel vaisseau soit lui-même envahi par la tumeur, car un vaisseau à la fois mobile et riche en tissu élastique, résiste beaucoup mieux que les organes fixes et immobiles, comme les tissus osseux, à l'envahissement néoplasique. Cependant, tôt ou tard, les cellules néoplasiques envahissent l'adventice au moyen des vasa-vasorum et des capillaires lymphatiques péri-vasculaires; puis les fibres musculo-élastiques sont disjointes et remplacées à leur tour par les cellules cancéreuses qui soulèvent enfin la tunique interne et provoquent une saillie dans la lumière vasculaire. Enfin l'endothélium, qui souvent résiste longtemps, finit par se rompre et les éléments tumoraux peuvent végéter librement dans le vaisseau. Mais comme il est de règle, dans les cas de rupture de parois vasculaires, le bourgeon tumoral sera tout d'abord coiffé d'une série d'éléments figurés et de fibrine, et aboutira à la formation d'un thrombus englobant les éléments cancéreux. Ce thrombus peut lui-même se fragmenter et lancer dans la circulation générale de

petits fragments, contenant dans leurs mailles de fibrine quelques éléments néoplasiques; il peut, au contraire, former des bourgeons qui prolifèrent le long de la paroi, dans le sens de la circulation pour oblitérer partiellement ou complètement la lumière vasculaire. La formation de ce thrombus péri-cancéreux représente, dans un très petit nombre de cas, un processus de défense contre l'envahissement de l'organisme et aboutit à la destruction progressive de la métastase par organisation conjonctive et sclérose du caillot.

Les métastases cancéreuses par voies veineuses sont transportées vers le cœur qu'elles traversent habituellement pour se rendre au poumon.

Dans certaines tumeurs épithéliales, comme celles des glandes vasculaires sanguines, les éléments tumoraux sont en rapport direct avec les parois vasculaires et de ce fait particulièrement bien placés pour faire des métastases par voie sanguine (cancer du corps thyroïde, des surrénales); il est donc logique d'admettre là une desquamation, sinon continuelle, du moins très fréquente, des éléments tumoraux qui tombent dans la circulation générale. Mais il est possible que ces cellules ainsi isolées soient capables de survivre dans le courant circulatoire, et une fois fixées, de coloniser.

On doit en effet admettre que les cellules cancéreuses peuvent puiser leurs éléments nutritifs dans le sang.

Les métastases pulmonaires sont très fréquentes dans les cancers. Elles ont fait l'objet d'une série de travaux, notamment de M. B. Schmidt, chez l'homme, et de Clunet, chez la souris. Si on recherche systématiquement les métastases au niveau du poumon, soit à l'œil nu, soit surtout au microscope, on note leur très grande fréquence, avec ceci de particulier que la grande majorité d'entre elles n'arrivent pas à se développer au point de former des nodules visibles macroscopiquement.

M. B. Schmidt a montré que si les métastases histologiques sont plus fréquentes dans le poumon que dans les autres viscères, il n'y avait qu'une très faible partie de ces métastases capillaires qui possèdent le pouvoir d'infiltrer les parois vasculaires et de les traverser pour envahir les gaines lymphatiques, les espaces péri-bronchiques et les voies lymphatiques principales du poumon et enfin le parenchyme lui-même. Plus rares encore sont les éléments néoplasiques qui, après avoir traversé les artérioles, pénètrent dans les capillaires pour emboliser les veines. Les métastases de cette sorte sont particulièrement malignes parce qu'elles donnent très rapidement des disséminations. Ce sont elles qui aboutissent au type clinique décrit sous le nom de « *carcinose miliaire* ». Ces petites embolies pulmonaires subissent différents processus dégénératifs et finissent par disparaître, pour ne laisser qu'une petite cicatrice filiforme, dernier vestige d'un vaisseau scléreux et de son embolus cancéreux.

Les embolies néoplasiques qui suivent la voie veineuse peuvent, exceptionnellement, s'arrêter au niveau du cœur droit, pour y provoquer de véritables thromboses néoplasiques (Aubertin). Les embolies pulmonaires volumineuses à forme d'embolie mécanique, comparables aux embolies phlébitiques, sont tout à fait exceptionnelles.

Les canaux et les conduits glandulaires excréteurs sont beaucoup moins souvent envahis par le cancer que les vaisseaux lymphatiques ou sanguins ; cependant ce mode d'envahissement est assez fréquent dans les cancers du sein et dans ceux de la plupart des parenchymes glandulaires pourvus de canaux excréteurs. Il se fait selon trois modes : progression endotubulaire par bourgeonnement occupant la lumière du conduit, envahissement par rupture pariétale et enfin, progression par remplacement de proche en proche du revêtement épithélial normal des conduits par l'épithélium cancéreux.

L'envahissement néoplasique **des revêtements séreux**, en particulier de la plèvre et du péritoine, se fait de différentes façons : soit par rupture du feuillet séreux et irruption des éléments néoplasiques dans la cavité séreuse, soit par contiguïté et continuité, soit enfin par perméation lymphatique. Dans ce dernier cas, la tumeur peut conserver sa coordination lymphatique et l'envahissement de la plèvre et du péritoine ne constitue qu'une phase de la lymphangite cancéreuse, particulièrement marquée dans certains cancers du poumon.

L'envahissement des séreuses se produit, en général, en surface et l'on assiste au développement d'une véritable couche ou cuirasse cancéreuse du péritoine ou de la plèvre, avec phénomènes de compression mécanique secondaire. D'autres fois, surtout dans les tumeurs à tendances papillaires végétantes comme celles de l'ovaire, l'envahissement se fait par essaimage, les greffes multiples pouvant envahir la presque totalité de la séreuse, notamment du péritoine.

Les tumeurs colloïdes, celles du tube digestif en particulier, peuvent former des métastases particulièrement volumineuses qui dépassent considérablement le volume de la tumeur primitive. Dans une observation récente de Wolf et Oberling, une petite tumeur de la paroi gastrique avait donné naissance à une métastase épiploïque formant une masse de 5 kilogrammes.

Les conditions circulatoires mécaniques jouent, bien entendu, leur rôle pour fixer la voie et surtout le trajet que prendront, dans leur migration, les embolies cancéreuses. C'est ainsi que, depuis Recklinghausen, on connaît bien le processus des embolies lymphatiques et veineuses rétrogrades qui résultent d'un obstacle apporté en un point quelconque de la circulation veineuse ou lymphatique, et que les nombreux noyaux secondaires localisés au niveau des ganglions rendent particulièrement fréquentes. C'est par le processus de l'embolie rétrograde que s'expliquent les embolies du sinus dure-mérien au cours du cancer du sein (Arnold), les métastases hépatiques, pulmonaires, cardiaques ou cérébrales dans les tumeurs du rein du type dit hypernéphrome, les métastases osseuses et sous-claviculaires dans les tumeurs de l'abdomen ou du testicule, avec ou sans perméation du canal thoracique. Enfin, dans quelques cas, on a noté que les métastases se produisaient de préférence en des endroits précédemment enflammés ou traumatisés.

Dans certains lympho-sarcomes, les cellules peuvent traverser les capillaires, pénétrer dans la circulation artérielle et donner, par voie directe artérielle, des métastases ; ces cas sont tout à fait exceptionnels. En géné-

ral, le mécanisme est plus simple : les métastases pulmonaires, en se développant, envahissent les veines pulmonaires et de là vont faire des embolies dans le cœur gauche et dans la circulation artérielle.

Métastases par contact direct. — La propagation du cancer par contact direct a été considérée pendant très longtemps comme ayant un rôle important dans l'étiologie des tumeurs malignes; nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser de la soi-disant contagiosité du cancer.

Il en est tout autrement si l'on considère le transport d'une tumeur par contact direct, qui représente une véritable auto-greffe. En effet, chez l'homme, comme chez les animaux d'ailleurs, les exemples de cancer propagé par contact direct sur le même individu sont assez fréquents. On connaît notamment le cancer double des lèvres (lèvre supérieure et inférieure) dont la pathogénie peut être discutée et rapportée à une propagation par voie lymphatique. D'autres exemples sont plus probants : Hartmann et Lecène ont cité des cas d'épithéliomas cylindriques de l'utérus avec métastases vaginales; et il existe des cas de tumeurs multiples de la vessie, de l'estomac, du larynx, du rectum dont l'origine remonte à un processus par greffe. Nous avons dit qu'au niveau des séreuses, ce mode d'extension était extrêmement fréquent. Enfin, il existe des faits, d'ailleurs rares et discutables, comme ceux de cancer de la conjonctive avec métastase sur le dos de la main qui a frotté l'endroit irrité (Kaufmann), des métastases de la patte du chien ayant gratté un cancer de la mamelle (G. Petit), ou enfin des métastases gingivales chez un rat ayant rongé sa propre tumeur ou celle d'un compagnon de cage qui seraient des exemples de métastases par contact direct.

4. — **Epoque et fréquence des métastases.** — Quelle est l'époque de la formation des métastases et quelles sont les variétés de tumeurs qui en font le plus fréquemment; quelles sont, enfin, les voies le plus souvent suivies, pour ces colonisations à distance?

Il est à peu près impossible de répondre à la première question, car l'on ne sait presque rien sur l'âge d'une tumeur constatée à l'examen clinique ou trouvée à l'autopsie, et tout fait supposer qu'au moment où un cancer devient perceptible et appréciable, il existe déjà depuis fort longtemps. D'autre part, on peut voir des tumeurs très petites donner naissance à des métastases très volumineuses et inversement; ce qui tient peut-être moins à la composition cytologique et anatomique de la tumeur qu'à ses conditions de vascularisation lymphatique et sanguine et aux caractères du tissu envahi.

Pour le cancer du sein, il semble que les métastases se fassent avec une fréquence de 90 à 92 pour 100 et qu'elles apparaissent, en général, au bout de quelques mois. Mais il s'agit là d'une forme particulière de tumeurs, l'épithélioma glandulaire, et d'une forme spéciale de métastases, les métastases ganglionnaires. D'une façon générale, ce sont des cas d'espèce, aussi croyons-nous prudent de ne pas donner de chiffres, toujours sujets à caution. Retenons seulement que les épithéliomas et les tumeurs nævriques font

plus souvent des métastases que les sarcomes, et que ces derniers — exception faite pour les lympho-sarcomes — se disséminent presque exclusivement par les voies sanguines, alors que les épithéliomas choisissent de préférence les voies lymphatiques. D'après Ewing, ces faits pourraient s'expliquer par une mobilité toute particulière des cellules épithéliales; les cellules sarcomateuses au contraire prolifèreraient plutôt sur place et ne pénétreraient dans les vaisseaux qu'après avoir envahi et détruit leurs parois.

Il est possible qu'interviennent aussi certaines propriétés chimio-tactiques, du moins en ce qui concerne les cellules épithéliales, et la forme d'infiltration suivie par elles : infiltration sanguine ou lymphatique suivant certaines affinités. Celles-ci se manifestent d'une façon particulièrement nette dans les tumeurs métastatiques des os, secondaires aux tumeurs primitives du sein, de la prostate, du corps thyroïde.

5. — **Siège et développement des métastases**. — Certains organes, comme le foie, sont le siège de prédilection des métastases, d'autres, comme le tube digestif, n'en font qu'exceptionnellement.

Le foie est relié par un système lymphatique très riche avec le tube digestif sous-diaphragmatique; d'autre part, il est en communication directe avec le duodénum par les voies biliaires et enfin presque tout le sang des différentes parties de l'intestin vient converger vers le foie par l'intermédiaire de la veine porte. Toutes ces voies sont parcourues par les métastases, et plus particulièrement les voies vasculaires. Mais, si dans d'autres organes les cellules cancéreuses risquent souvent de se nécroser et de mourir avant de coloniser, il semble que dans le foie, tant pour des raisons de faible réaction défensive hépatique qu'à cause de la teneur en glycose et autres substances nécessaires à la nutrition des cellules cancéreuses, les conditions de développement de noyaux secondaires soient particulièrement favorables. Dans le pancréas, les cellules glandulaires sont moins souvent atteintes que dans le foie, et le cancer y parvient presque uniquement par les voies lymphatiques. Pour l'estomac, les conditions circulatoires générales ainsi que le manque probable de substances nutritives à proprement parler, semblent entraver le développement des métastases. Enfin, on peut considérer que la rate est rarement le siège de tumeurs secondaires, ce qui relève peut-être de son rôle général dans l'immunité.

Ainsi, quatre facteurs principaux jouent un rôle fondamental dans le développement à distance des colonies cancéreuses : la richesse en vaisseaux lymphatiques, les conditions circulatoires sanguines, la constitution et les fonctions spécifiques des tissus eux-mêmes. Il est possible qu'il existe en outre une corrélation directe entre le volume et la croissance d'une tumeur primitive et de ses métastases. Ces faits ont été mis en évidence à propos du cancer expérimental de la souris (Haaland, Clunet, Murray).

§ 3. — TUMEURS MULTIPLES

L'apparition de plusieurs tumeurs simultanées a beaucoup préoccupé les anciens auteurs, en raison des problèmes étiologiques et diagnostiques

qu'elle comporte. Aujourd'hui le diagnostic en est relativement facile et les tumeurs multiples ne présentent presque plus qu'un intérêt de curiosité étant donné leur rareté relative (2 à 4 pour 100 des cas de tumeurs suivant les auteurs).

Suivant leurs caractères histologiques et leur siège, on peut distinguer :

1° *Des tumeurs multiples de même structure*, placées côte à côte, dans un même organe ou un même appareil, ou à distance dans des organes différents ;

2° *Des tumeurs multiples de structure différente*, dans un même organe ou dans des organes différents.

En présence de *tumeurs multiples de même structure*, il faudra s'assurer avant tout que l'on n'a pas affaire à des métastases.

A l'œil nu, les métastases sont plus nettement délimitées à leur périphérie et mieux séparées du tissu normal, qu'elles compriment plutôt qu'elles ne l'infiltrent.

On peut se trouver, dans les cas de tumeurs multiples voisines les unes des autres, dans un même organe, en présence d'une origine multicentrique de la même tumeur. En effet une même cause « cancérigène » peut produire, sur un même tissu, *une multiplicité de tumeurs de voisinage*, ainsi qu'il est fréquent de l'observer au niveau des cicatrices de brûlure, de vieux ulcères variqueux, de radiodermites, etc... ou encore *une multiplicité de tumeurs à distance*, comme cela s'observe par exemple dans les cas de cancers multiples de l'intestin avec polypose, dans ceux de cancer du foie avec cirrhose, de cancer de la peau sur crasse sénile ou sur xeroderma pigmentosum et enfin dans les tumeurs du système hématopoïétique.

Les tumeurs de même type, développées dans des organes différents, ne sont que rarement primitives et sans connexion intime ; elles sont dues vraisemblablement à l'effet du hasard ; il en est ainsi par exemple de l'association d'un épithélioma à globes cornés du bassinet et d'un épithélioma du même type de la racine du nez (Wolf).

Les *tumeurs multiples de structure différente* situées à distance les unes des autres, dans des organes éloignés ne présentent guère d'intérêt. On ne les rencontre qu'exceptionnellement (on en a cité une soixantaine de cas) ; elles paraissent être le résultat d'une simple coïncidence ; il en est ainsi de l'association d'un épithélioma de la face et d'un sarcome de la cuisse ; d'un épithélioma baso-cellulaire du lobe de l'oreille et d'un épithélioma cylindrique du corps de l'utérus.

Lorsque ces tumeurs se trouvent à proximité les unes des autres, ce qui a été observé dans une quinzaine de cas, il peut s'agir de la même tumeur qui a subi des modifications métaplasiques allant du type cylindrique au type pavimenteux stratifié.

Cependant, ainsi que nous avons pu l'observer dans un cas personnel, il existe des tumeurs de l'utérus dans lesquelles un épithélioma malpighien du col et un épithélioma glandulaire du corps de l'utérus peuvent coexister. On connaît également des cas où l'on a vu se développer simultanément, dans un même organe, un cancer épithélial et un cancer conjonctif.

L'un de nous (Wolf) a observé chez un homme alcoolique et syphilitique une tumeur double de la langue, un épithélioma et un sarcome. Ces faits

sont extrêmement rares et on n'en connaît jusqu'ici que 6 observations.

Enfin l'épithélioma et le sarcome peuvent être combinés en un seul nodule tumoral, épithélio-sarcome complexe ou mixte. De telles tumeurs sont rarement observées en pathologie humaine (50 cas); elles sont fréquentes par contre dans le cancer expérimental par greffe ainsi que nous le verrons plus loin.

Du point de vue biologique, les tumeurs multiples sont intéressantes parce qu'elles nous montrent que la présence d'un premier cancer en un point quelconque de l'organisme n'empêche pas le développement d'un second cancer et n'immunise nullement le malade.

§ 4. — RÉCIDIVES

Les récidives occupent une place importante dans la pathologie des tumeurs. Du point de vue pratique en effet, elles dominent le pronostic et dictent la thérapeutique du cancer. Du point de vue biologique, elles sont un des caractères fondamentaux des tumeurs malignes, tumeurs que nous avons définies : *envahissantes*, *métastasantes* et *récidivantes*. Ce sont là, en effet, les grands caractères qui les distinguent des tumeurs bénignes. On a parlé, il est vrai, de récidives à propos de certaines tumeurs bénignes, pour les papillomes de la vessie par exemple; mais en regardant de plus près, on a vu que dans la majorité des cas, il s'agissait de tumeurs dans lesquelles les signes de malignité avaient passé inaperçus. Aussi, quoique certains auteurs admettent encore (Tripier) qu'un organe apte à faire des tumeurs bénignes (sein par exemple) puisse en refaire après l'ablation de la première tumeur, nous pensons que la récidive, comme la métastase est *un caractère propre et spécifique du cancer*. Toute tumeur qui fait des métastases ou qui récidive après ablation est, du point de vue biologique, *un cancer*; même si les caractères de malignité n'apparaissent pas évidents à un examen anatomique ou histologique.

Qu'entend-on par récidive cancéreuse? Lorsqu'on extirpe chirurgicalement un cancer, ou que l'on fait disparaître une tumeur primitive au moyen de la radiothérapie ou de tout autre procédé, on voit souvent, au bout d'un temps variable, apparaître une nouvelle tumeur, soit à l'endroit même où siégeait la première tumeur, parfois même dans la cicatrice, soit en tout autre endroit. On dit alors communément que l'on a affaire à une « récidive » apparaissant chez un malade que l'on a considéré comme guéri de sa première tumeur et ceci par analogie avec ce qu'on observe dans la pathologie générale des infections. Or, il y a là abus de terme, car « récidive » au sens propre du mot veut dire : réapparition dans un organisme d'un processus morbide qui avait disparu complètement. Ceci n'est pas le cas dans les récidives cancéreuses, puisque la disparition d'une tumeur primitive ne signifie pas « guérison » au sens propre du mot. De plus, les récidives cancéreuses n'apparaissent que dans des conditions artificielles, (exérèse ou toute autre méthode thérapeutique) et répondent de ce fait à un phénomène biologique assez particulier qui mérite de nous y arrêter.

Le moment où apparaissent les récidives varie de quelques semaines

à quelques années. On connaît des cas extrêmes dans lesquels des récidives sont précoces ou au contraire tardives (19 ans pour le sein, 18 ans pour le larynx, 14 ans pour la lèvre). Habituellement, les récidives apparaissent dans les 2 à 6 années qui suivent l'opération ou tout autre traitement d'une tumeur.

Suivant le *siège* des récidives, on peut, avec les anciens auteurs (Thiersch) en décriré 3 variétés : la *récidive continue* qui se fait au siège même de la tumeur primitive, le plus souvent dans la cicatrice opératoire; la *récidive régionnaire* qui apparaît à une certaine distance du foyer primitif; la *récidive à distance* ou *par infection* qui apparaît au loin, habituellement dans les ganglions lymphatiques tributaires de la région néoplasique, ou plus loin encore, dans les différents viscères.

Le mécanisme intime des récidives est intéressant à étudier, car il va nous conduire à nous demander s'il existe réellement dans le cancer des récidives, au sens propre du mot.

Suivant leur mode de formation, Broca distinguait deux grands types de récidives :

Les *récidives par repullulation* et les *récidives par continuation*. Nous conserverons ces deux termes, momentanément du moins, car ils vont nous permettre de discuter et de répondre à la question que nous soulevions tout à l'heure.

Dans les *récidives par repullulation* — admises d'abord par Billroth, puis par un certain nombre d'auteurs comme Rindfleisch, Beneke, Ch. Lewin, — il s'agit de la reproduction d'un nouveau néoplasme, d'une réelle répétition d'une tumeur. Même après l'extirpation complète de tout élément néoplasique, une tumeur peut réapparaître parce que les cellules normales voisines, laissées en place, ont reçu des cellules cancéreuses, avant leur extirpation, un « pouvoir cancérigène » qui peu à peu les transformera en cellules néoplasiques.

Ce serait là une véritable récidive au sens propre du mot; mais cette hypothèse est loin d'être démontrée et les récidives par repullulation ne peuvent être acceptées jusqu'à plus ample informé. Il est vraisemblable que dans ces cas, il s'agit de *tumeurs multiples* apparues successivement sur un terrain d'irritation chronique (origine multicentrique d'un épithéliome spino-cellulaire sur un lupus par exemple).

Dans les *récidives par continuation*, le cancer primitif continue à évoluer parce que l'exérèse n'a pas atteint ses limites locales ou surtout ses prolongements à distance (lymphatiques ou ganglionnaires), ou encore parce qu'il se fait au moment de l'opération, des greffes *in situ*.

Les récidives par extirpation incomplète deviennent aujourd'hui de moins en moins fréquentes depuis que les perfectionnements de la chirurgie moderne permettent de faire des extirpations radicales, extrêmement vastes. Il en est de même des *récidives par greffe*, dues à l'essaimage des cellules tumorales dans le champ opératoire; c'est-à-dire à un défaut d'*aepssie cellulaire* que les chirurgiens s'efforcent actuellement d'observer en opérant le plus possible en tissus sains. Mais la plupart des récidives ne sont en réalité que des *récidives par métastase*; soit qu'il s'agisse de noyaux

secondaires déjà existant au moment de l'intervention (chirurgicale ou radiothérapique) et qui ont échappé à l'observation clinique, soit que les manipulations opératoires aient facilité la pénétration et la prolifération à distance des éléments néoplasiques. Ce dernier point est extrêmement important et tous les chirurgiens ou radiothérapeutes habitués à traiter des cancers ont relevé le bien-fondé de cette assertion.

On est même allé plus loin dans le domaine expérimental, et Clunet a montré que les récidives par métastase sont plus fréquentes chez les souris opérées (4 sur 10). L'extirpation chirurgicale d'une tumeur cancéreuse chez la souris semble favoriser le développement des embolies néoplasiques viscérales antérieures à l'opération et permettre leur développement (notamment dans le poumon), alors que chez la souris non opérée, elles n'atteignent presque jamais un volume suffisant pour pouvoir être constatée à l'œil nu. Ce sont là des faits d'une haute portée biologique sur lesquels nous reviendrons en étudiant le cancer expérimental.

En résumé, nous voyons que la question des récidives du cancer se ramène, en dernière analyse, à ce que les anciens appelaient les *récidives par continuation*, que la tumeur soit extirpée incomplètement, qu'elle soit greffée au cours de l'acte opératoire ou qu'elle fasse des métastases. La structure histologique des récidives sera donc identique à celle de la tumeur primitive avec quelques variétés de détails dont nous avons parlé à propos des métastases. Et l'on en arrive ainsi à admettre qu'il n'existe pas, dans le cancer, de récidives biologiquement comparables à celles qui sont observées dans les processus inflammatoires.

V

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU PROCESSUS CANCÉREUX

Dans les chapitres précédents, en étudiant les propriétés biologiques du processus cancéreux, nous avons été amenés à signaler quelques-uns des effets réactionnels de l'organisme au cours du développement du cancer. Il est en effet impossible de séparer complètement l'étude d'une tumeur de celle de l'organisme sur lequel elle se développe, à moins de recourir à l'étude de cultures de cancer *in vitro* qui ne reproduisent qu'imparfaitement les conditions telles qu'elles se présentent dans l'organisme animal et humain.

Dans le présent chapitre, nous envisagerons la question du développement du cancer sous un autre angle, et nous nous demanderons comment se comporte l'organisme vis-à-vis du cancer et quelles sont les inter-actions qui en résultent. A ce point de vue, il y a lieu de distinguer, — d'une part, l'effet du cancer sur l'organisme en général, et inversement, celui de l'organisme sur le cancer — et, d'autre part, les réactions qui semblent propres à tel ou tel cancer en particulier. Ces dernières réactions ne sont que des modalités de l'action générale du cancer sur l'organisme, et dépendent plutôt du siège de la tumeur que de son type histo-pathologique; elles font donc partie de l'étude des tumeurs propres à chaque organe et ne rentrent pas dans le cadre de cet article.

La physiologie pathologique du processus cancéreux doit être étudiée dans les trois étapes que parcourt le cancer dans son évolution :

Dans la phase locale, phase de défense, l'organisme met en jeu les éléments de défense locale contre tout corps étranger indifférent ou nocif; cette phase peut être comparée à celle de l'abcès chaud dans la pathologie générale;

Dans la phase générale, phase de défaite, le cancer se propage et se généralise dans un organisme qui ne peut plus se défendre efficacement. Le métabolisme est modifié, les fonctions physiologiques sont troublées, le sang et les humeurs présentent des altérations assez particulières; cette phase peut être comparée à la phase septicémique des maladies infectieuses;

Dans la phase terminale, phase de déchéance, l'organisme succombe à « l'intoxication » progressive de la cachexie cancéreuse.

Du point de vue biologique, les deux dernières phases se confondent très sensiblement; nous les étudierons donc en même temps.

§ 1. — PHASE LOCALE OU HISTO-PATHOLOGIQUE

L'étude des réactions de l'organisme dans la phase locale du cancer a été fort longtemps négligée, soit que l'on considérât cette phase comme une étape préliminaire du cancer, c'est-à-dire comme un état pré-cancéreux, soit que l'on ignorât tout de ces réactions.

Dans ces dernières années, grâce à l'étude des greffes cancéreuses chez les animaux, à celle des tumeurs soumises à l'action des rayons X et du radium chez l'homme, on a été conduit à attacher une importance plus grande aux phénomènes réactionnels de l'organisme à l'égard du cancer et à mieux saisir leur valeur dans l'évolution générale des néoplasies malignes. Parmi les travaux les plus importants relatifs à cette question, nous citerons ceux de Menetrier, Dominici, Clunet, Rubens-Duval et Fage en France; de Lubarsch et Orth en Allemagne, de Handley et Russell en Angleterre; de Woglom, Lewin, Loeb en Amérique; de Da Fano en Italie.

Cette première phase comprend les diverses réactions histologiques que met en jeu l'organisme vis-à-vis du cancer. Celui-ci n'est à ce moment qu'une maladie locale, n'occasionnant aucun trouble fonctionnel général, si la tumeur n'intéresse pas un organe très important dont elle entrave le fonctionnement. On peut donc dire que la phase locale est une *phase histologique.*

On peut considérer, avec Rubens-Duval, trois types de réactions locales de l'organisme vis-à-vis du cancer : la réaction du type inflammatoire aiguë ou sub-aiguë; la réaction du type lymphoïde et la réaction du type de sclérose.

La réaction inflammatoire du type aigu ou subaigu est caractérisée par la présence de polynucléaires neutrophiles en grande quantité à la limite immédiate de la tumeur, tandis que des lymphocytes de types divers sont disposés à distance et qu'une réaction fibreuse souvent discrète forme la périphérie éloignée. Cette réaction peut aboutir, par libération des ferments peptolytiques leucocytaires, à une fonte suppurative des tissus environnants. Dans les tumeurs jeunes et riches en cellules, dans certaines tumeurs du sein ou de l'estomac, par exemple, on peut constater que le tissu tumoral souffre moins que le tissu sain et que la suppuration facilite pour ainsi dire la prolifération cancéreuse. Cette éventualité peut être considérée, avec Rubens-Duval, comme d'un mauvais pronostic, car elle montre que le tissu tumoral reste insensible à l'attaque réactionnelle la plus intense de l'organisme. La réaction péri-tumorale à type de polynucléaires est surtout fréquente dans les tumeurs du tube digestif au début; elle l'est moins dans les tumeurs des parenchymes ou du sein. Elle se voit aussi dans les tumeurs ulcérées et dans certaines tumeurs anciennes où l'infection secondaire est fréquente; mais ici la polynucléose n'est plus une forme de réaction anti-cancéreuse, mais bien une forme de réaction anti-microbienne.

La *polynucléose à type éosinophile* s'observe rarement dans la zone péritumorale; elle existe au voisinage de cancers ulcérés, surtout de la peau, dans les cancers des organes génitaux de la femme où elle est d'une fréquence particulière, et dans quelques tumeurs du rectum. Elle est peut-être due à la présence de parasites spéciaux ou à des processus hémorragiques.

La réaction inflammatoire à type lymphoïde est caractérisée par la présence de noyaux mononucléaires ou de lymphocytes mélangés parfois à

des plasmocytes, plus rarement à des mastzellen et parfois à de grands mononucléaires ou macrophages. Ces divers éléments entourent la tumeur d'une nappe souvent très épaisse dans laquelle la trame conjonctive est remaniée et transformée en tissu réticulé, transformation qui peut se continuer jusqu'au sein même de la tumeur. Cette réaction à type lymphoïde fait place à la réaction à polynucléaires quand une infection quelconque vient compliquer les réactions de l'organisme vis-à-vis du cancer, c'est-à-dire quand l'infection microbienne se surajoute à l'infestation cancéreuse; elle est plus fréquente que la polynucléose dans les tumeurs non infectées et peut se présenter soit sous la forme pure, soit accompagnée de sclérose jeune ou ancienne.

La réaction du type de sclérose est de beaucoup la plus fréquente que l'on rencontre dans les cancers non infectés. Elle s'observe surtout dans les tumeurs qui ont une assez longue durée et se caractérise par la prédominance d'un tissu collagène, fibrillaire, pauvre en cellules. Ainsi le nodule tumoral est entouré d'une coque scléreuse, plus ou moins épaisse, avec parfois quelques travées de tissu conjonctif plus jeune qui s'insinuent entre les boyaux cancéreux. Les vaisseaux sont en général rares dans ce tissu scléreux réactionnel; ceux qui persistent présentent des lésions d'endo-vascularite avec obstruction plus ou moins complète de leur lumière. A côté de ce type qui est le plus habituel, et dans lequel les travées conjonctives du stroma propre de la tumeur semblent se continuer directement avec la coque fibreuse périphérique, il existe des tumeurs dans lesquelles la réaction scléreuse n'est pas seulement périphérique, mais encore intra-tumorale; ici la réaction conjonctive semble faire partie intégrante de la tumeur, à tel point que presque chaque cellule tumorale est entourée d'une coque épaisse de tissu conjonctif. Il en est ainsi dans la linite plastique de l'estomac et dans la plupart des cancers squirrheux atrophiques.

En résumé, nous retrouvons dans les réactions locales vis-à-vis du cancer les mêmes modes réactionnels que ceux que l'organisme suscite à l'égard de toute action nocive. Et l'on peut se demander, si du point de vue de la pathologie générale, ces processus réactionnels ont la même signification dans le cancer et dans les réactions générales anti-infectieuses ou antitoxiques.

On sait que dans la pathologie générale des infections les divers modes de réactions, polynucléaire, lymphoïde, scléreuse, etc., dépendent peut-être autant de la valeur quantitative que de la valeur qualitative de l'agent nocif et qu'il est difficile de leur reconnaître un caractère net de spécificité étiologique ou anatomo-pathologique. Dans le cancer, il en est vraisemblablement de même et il n'est pas possible d'attribuer un type défini de réaction locale à un type donné de tumeur. Toutefois, il semble que l'on puisse accorder aujourd'hui une signification physio-pathologique générale aux divers types de réaction locale observés dans les tumeurs.

Mais quel est l'élément irritatif dans le cancer? On a supposé l'existence d'un virus spécial, le virus cancéreux, hypothèse que l'impossibilité de découvrir des anticorps vient infirmer. On pourrait admettre aussi que la cellule cancéreuse produit elle-même l'élément provoquant la réaction locale,

et que cet élément peut être un produit spécifique de la sécrétion cellulaire cancéreuse, une exotoxine ou une endotoxine libérée par la mort de la cellule. Mais nous avons vu ailleurs que la présence de toxines cancéreuses n'est pas encore définitivement établie. Comme d'autre part les mêmes modes de réactions ont été notés dans les expériences de greffes vivantes et dans les essais d'inoculation de cancer par suc ou broyat de tissu cancéreux, il est permis de penser que ce sont les éléments propres des cellules cancéreuses (déchets banaux, protéines fragmentées), ou leurs produits de métabolisme viciés qui produisent les types de réactions qu'on observe dans la phase locale. Ceci ressort encore du fait que dans les greffes intra-parenchymateuses (foie, rein), sur rats blancs, Lewin a pu constater une réaction vasculo-conjonctive d'autant plus intense que l'immunisation préalable par des tissus normaux ou cancéreux avait été plus poussée.

La réaction inflammatoire à type *polynucléaire* qui traduit le mode de défense de l'organisme vis-à-vis d'agents particulièrement nocifs et abondants est rare dans le cancer; elle ne se voit guère en dehors d'infection surajoutée, que dans les tumeurs jeunes et riches en cellules et de ce fait peut être plus virulentes. Dans ces cas, l'exaltation réactionnelle peut devenir assez intense pour aboutir à une destruction du tissu cancéreux à une sorte de *guérison spontanée* du cancer. C'est dans cette catégorie de faits que rentrent les cas publiés de guérison du cancer sous l'influence spontanée ou provoquée d'infections microbiennes (érysipèle, variole, fièvre paludéenne).

Parfois le chimiotactisme polynucléaire est dû tout simplement à des phénomènes de dégénérescence intra-tumorale avec nécrose plus au moins parcellaire. On observe alors des nuées de polynucléaires qui inondent la tumeur en désintégration partielle et produisent, à son centre, une suppuration franche suivie des phénomènes de réparation conjonctive habituelle. Si la suppuration s'étend, on voit la tumeur se fragmenter en petits îlots qui finissent même par succomber. C'est ainsi que se fait la guérison spontanée du cancer qui est aussi rare comme fait clinique qu'elle est fréquente comme processus histologique partiel.

Quant à la réaction à type *lymphoïde*, on a voulu lui attribuer un rôle antitoxique vis-à-vis du cancer, ce qui est loin d'être démontré. Les lymphocytes semblent plutôt être destinés à défendre l'organisme contre les déchets de la tumeur, à capter les moyens de défense tissulaire pour les diffuser dans tout l'organisme (Da Fano) ou à neutraliser en les absorbant des fragments lipoïdes hétérogènes (Bergell). Ceci est d'autant plus vraisemblable que la lymphocytose vient parfois remplacer une polynucléose primitive, au moment où apparaît la dégénérescence intra-tumorale. Par contre, il n'est pas démontré que les lymphocytes aient un rôle offensif vis-à-vis du cancer, rôle peu vraisemblable d'ailleurs d'après la physiologie générale de ces éléments, et rien ne montre mieux l'insuffisance de leur effet destructeur que la migration habituelle des cellules cancéreuses dans les lymphatiques. Dans certains cas enfin, la participation des lymphocytes à la réparation tissulaire péri- et intra-tumorale va jusqu'à la formation, en pleine tumeur, de centres clairs de Flemming ainsi que l'ont montré Dominici et Rubens-Duval.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

L'origine des lymphocytes n'est pas nettement définie. Dominici admet qu'ils proviennent en partie des cellules lympho-conjonctives, éléments migrateurs issus des éléments fixes du tissu conjonctif et disparaissant plus tard dans l'organisation scléreuse du tissu des centres lymphopoïétiques, et dont l'action peut être excitée au point de former des follicules clos en des points très éloignés de ces centres et même au voisinage immédiat des bourgeons cancéreux.

Les *plasmocytes*, pour Masson et Wolf, sont dus à une transformation des lymphocytes histiogènes sous l'influence de sécrétions particulières, opinion également admise par Dominici, Klippel et Weill. Du point de vue réactionnel et immunologique, les plasmocytes semblent correspondre à une réaction défensive d'ordre plus général que les lymphocytes proprement dits (da Fano).

Le rôle des *macrophages* du tissu réactionnel tumoral se borne à la phagocytose des cellules partiellement détruites.

Les cellules géantes de la zone péri-tumorale ne sont que des cellules géantes de corps étranger, des macrophages tout à fait typiques, et de ce fait, jouent un rôle dans les processus de défense de l'organisme contre les éléments cancéreux. On est même allé plus loin et Petersen a parlé de tendance à la guérison spontanée du cancer traduite par la présence et l'abondance des cellules géantes dans certains épithéliomas. Ces cellules, dites « *cancérophages* » seraient capables de s'attaquer aux éléments cancéreux en activité. Plus récemment, à propos du sarcome des os à myéloplaxes, Delbet a soutenu une opinion à peu près analogue.

Les cellules géantes n'ont-elles qu'un rôle général de macrophagie à l'égard des déchets de l'élément cancéreux; jouent-elles au contraire dans la défense de l'organisme un rôle spécifiquement actif? C'est là une question intéressante mais qui n'est pas encore tranchée.

Le mécanisme intime de la réaction locale à type *de sclérose* dans le cancer est encore discuté et difficile à préciser. En effet, si elle semble traduire, dans certains cas, une réaction de défense de l'organisme, *sclérose défensive* (Menetrier et Rubens-Duval), il n'est pas douteux, que dans d'autres cas elle est le produit de la tumeur elle-même, dont les éléments sont doués de propriétés fibroblastiques toutes particulières. D'après Rubens-Duval, cette dualité d'origine du tissu conjonctif se manifesterait par une différence de coloration, interprétation qui n'est peut-être pas exacte, car l'on peut admettre que ces modifications tinctoriales du tissu conjonctif traduisent des états dégénératifs. La tendance sclérosante tumorale nous explique la proportion énorme de tissu fibreux rencontré dans certains épithéliomas évoluant d'une façon très lente et donnant à la tumeur un aspect très atypique, comme par exemple, dans la linite plastique de l'estomac et de l'intestin.

Pour Menetrier la sclérose est la seule réaction locale péritumorale qu'on puisse admettre. Cette opinion s'explique aisément si l'on se rappelle que cet auteur considère tous les autres phénomènes inflammatoires, non pas comme secondaires, mais comme précédant le cancer.

Quel est le rôle de la réaction scléreuse dans les tumeurs? A-t-elle une

action favorable? Il semble qu'assez souvent il en soit ainsi. La réaction fibreuse peut aboutir à un ralentissement considérable de la progression tumorale et même arrêter complètement son extension en lui opposant une barrière périphérique difficile à franchir; d'autre part l'oblitération par endo-vascularite contribue encore à affaiblir, par ischémie, la puissance prolifératrice de la tumeur. C'est là une possibilité de guérison partielle ou totale du cancer. On a effectivement publié un certain nombre de cas de ce genre (Senger, Crousbie, Mohr), dont la plupart ne semblent pas avoir été suffisamment étudiés histologiquement. Rubens-Duval attribue au tissu conjonctif un rôle régulateur vis-à-vis de l'activité épithéliale. « Le cancer se manifeste par un déséquilibre, déséquilibre qui tend sans cesse à s'accentuer, l'organisme tend à rétablir l'équilibre et cela au moyen de réactions compensatrices du tissu conjonctif. »

D'autre part les éléments tumoraux subissent eux-mêmes de nombreuses modifications qui peuvent être considérées comme primitives et indépendantes des réactions des tissus. La cellule cancéreuse présente un cycle vital, comparable à celui de toutes les cellules vivantes. Mais elle vit plus vite que les cellules normales de l'organisme, elle se multiplie et prolifère plus activement, propriétés réservées à l'état normal aux cellules des assises génératrices. Si pour des raisons quelconques — qui peuvent être intra-tumorales (sénescence cellulaire de Bashford et Handley) ou extra-tumorales (diminution ou arrêt de l'apport sanguin et nourricier), — la tumeur subit une atteinte, son évolution en sera ralentie, les divisions cellulaires seront moins fréquentes et la réaction de l'organisme pourra d'autant plus facilement entraver son développement. C'est ce que l'on peut constater au centre de tumeurs plus ou moins anciennes ou encore dans des nodules de greffes dont l'absence de réactions vasculaires empêche la croissance.

Ces modifications cytologiques du parenchyme tumoral représentent des aspects de « souffrance » et de « résistance » qui ne diffèrent pas, dans leur forme générale, de celles que peut offrir toute cellule d'un organisme multicellulaire ou unicellulaire comme les protozoaires ou les protophytes.

L'*hypertrophie monstrueuse* précède habituellement la nécrose cellulaire; sa présence traduit un état morbide particulier des cellules néoplasiques; mais elle peut aussi représenter un effort réactionnel particulier des cellules contre les causes nocives. Clunet a montré en effet que, sous l'influence des rayons X, les cellules gardaient, au cours des passages successifs, les caractères monstrueux acquis.

Dans un cas de cancer à cellules monstrueuses traité par les rayons X, Rubens-Duval a obtenu, par l'action du radium, une aggravation nouvelle: fait important par ses conséquences pratiques. Et l'on sait que des tumeurs traitées par des doses insuffisantes de rayons X sont, à un moment donné, « vaccinées » et que de nouvelles applications, même intensives, n'aboutissent qu'à des effets nuls ou défavorables.

Il s'agit là peut-être d'un phénomène comparable à ce qu'on connaît en bactériologie; on observe en effet, dans les cultures anciennes, des formes d'involution microbienne avec augmentation de leur volume, pouvant atteindre jusqu'à 50 et 100 fois le volume normal. Parmi les champignons,

certaines formes de résistance revêtent un aspect absolument comparable à celui des cellules cancéreuses en état d'involution ou en état de résistance augmentée. Il est donc très difficile de savoir si l'hypertrophie monstrueuse traduit la souffrance des cellules et correspond à un état pré-nécrotique ou, au contraire, si elle est une nouvelle adaptation cellulaire propre à un nouveau genre de vie; dans le premier cas il suffirait d'une action nocive de plus pour tuer la cellule; dans le second cas, cette même action risquerait de surexciter les proliférations cellulaires.

La présence des monstruosités cellulaires dans les tumeurs soumises à la thérapeutique par les agents physiques est donc très importante et mérite d'être étudiée.

La *nécrose cellulaire* résulte d'actions nocives brutales et se traduit par des modifications tinctoriales du protoplasma, qui perd toute structure définie, devient amorphe pour finir par s'atrophier, se désagréger et se transformer en granulations pigmentaires. Le noyau devient pycnotique, c'est-à-dire que sa chromatine se transforme en boules opaques, homogènes, qui peuvent également donner naissance, par fragmentation et cariolyse, à des granulations pigmentaires. Ce sont là, en somme, les figures histologiques classiques de la nécrose cellulaire.

L'*atrophie cellulaire* est une autre forme de réponse de la cellule; elle peut d'ailleurs être interprétée de deux façons. Tantôt il s'agit de fausse atrophie : les cellules se ramassent sur elles-mêmes, diminuent leur protoplasme et augmentent leur substance nucléaire, elles prennent une forme de repos semblable à des microspores de champignons et peuvent comme celles-ci retrouver leur activité dans des conditions redevenues favorables; ces cellules « en léthargie » s'observent dans les tumeurs squirrheuses, surtout dans celles du sein. Tantôt il s'agit d'atrophie vraie, par appauvrissement progressif du noyau et du cytoplasme qui finalement périssent par cytolyse ou cytocoagulation.

La *maturation évolutive*, étudiée par Dominici vis-à-vis du radium, par Clunet vis-à-vis des rayons X, correspondrait, d'après ces auteurs, à la guérison du cancer, en ce sens que chaque élément cellulaire perdrait ses caractères de malignité pour reprendre ses caractères normaux. Alors que, dans les nécroses, les hypertrophies monstrueuses, les atrophies, les cellules sont atteintes dans leur vitalité, ici au contraire, elles ne seraient frappées que dans leur activité mitotique; le cancer pourrait guérir, parce que ses éléments constituants sont redevenus normaux. Ce phénomène régressif est difficile à interpréter dans sa valeur biologique parce que son existence est loin d'être admise par tous les auteurs.

En dernière analyse on peut se demander si certaines réactions périphériques locales de l'organisme sont favorables ou défavorables au développement du cancer. D'après les résultats fournis par l'étude des greffes cancéreuses chez les animaux, on sait qu'une réaction qui fournit au tissu tumoral les substances nécessaires à sa nutrition et lui ouvre en même temps la voie pour permettre la substitution des cellules cancéreuses aux éléments sains, facilitera la progression extensive d'une tumeur. La réaction

qui réalise le mieux ces conditions est celle du type inflammatoire subaigu : tissu de granulation riche en cellules de tous genres (*cellularity* de Bonney) et pourvu de nombreux néo-vaisseaux.

La réaction la plus défavorable à l'évolution tumorale est l'inflammation du type aigu à polynucléaires qui isole le cancer dans une mer de pus dans laquelle les cellules néoplasiques finissent par se nécroser ; ou encore la sclérose qui enserre et étouffe la tumeur (*fibrosis* de Bonney). Dans ces cas, on peut constater alors tous les phénomènes de dégénérescence intra-tumorale que nous venons de décrire et qui s'observent dans des tumeurs à évolution souvent très ralentie.

Handley, qui a consacré à l'étude des phénomènes de la guérison spontanée du cancer une série de recherches, insiste beaucoup sur ces réactions de sclérose. Pour lui, la plupart des réactions de l'organisme vis-à-vis du cancer aboutissent à la fibrose, et la perméation des cellules cancéreuses à travers les lymphatiques est habituellement suivie de leur obturation fibreuse. C'est ainsi que pour Handley, dans l'évolution progressive d'une tumeur, la perte progressive de virulence que subissent les cellules cancéreuses s'accompagne en même temps d'une sclérose péri- et intra-tumorale de plus en plus intense. La tumeur d'abord riche en cellules (encéphaloïde) deviendrait squirrheuse, puis squirrho-atrophique, et si la survie des sujets cancéreux était suffisamment longue pour permettre à l'organisme de faire les frais de cette dépense on pourrait assister à la guérison du cancer. Il est possible que cette interprétation de Handley — qu'il faut se garder de généraliser — puisse s'appliquer à quelques formes de cancers.

C'est ainsi qu'il faut interpréter des faits de guérison partielle cités par de nombreux auteurs (Barrmann, Rotter, Czerny, Brettschneider, Lomer, Weindler, Williams, Becke, Wells, Schuchardt, Loser, Bolognesi, Rubens-Duval), et décrits pour la première fois par M. B. Schmidt dans le poumon. La destruction des cellules cancéreuses a été observée encore au voisinage des tumeurs primitives (Petersen) dans les vaisseaux (Goldmann, Haaland, Theilhaber) dans le péritoine (Schuchardt, Colmers, Petersen), dans les os (Osler, Handley).

Les phénomènes histologiques que l'on observe après l'intervention thérapeutique par les radiations ne diffèrent guère de ceux que nous venons d'étudier; nous y reviendrons à propos de la thérapeutique du cancer.

§ 2. — PHASE GÉNÉRALE OU PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Les réactions histologiques que le développement d'un nodule primitif entraîne régulièrement chez l'homme ne semblent pas avoir de répercussion générale. Ce qui caractérise la phase générale du cancer, c'est uniquement l'atteinte du fonctionnement de l'organisme par les cellules cancéreuses, par leurs produits d'élimination anormaux, par la viciation progressive des organes et de leurs fonctions, ce sont des troubles lésionnels physiologiques accompagnés de très peu de phénomènes réactionnels histologiques, ces derniers n'étant que des effets secondaires des troubles lésionnels pré-

cédents. La phase générale est donc avant tout une phase de troubles fonctionnels, une phase *physio-pathologique*.

Dans les cas les plus manifestes d'atteinte de l'organisme, dans la généralisation par métastase, ce sont celles-ci qui créent, par le nombre de leurs troubles locaux et organiques, une atteinte générale d'autant plus grave que les organes frappés par la métastase sont plus importants pour le métabolisme physiologique. Dans ces cas on peut d'ailleurs observer, du point de vue histologique, que les réactions locales vis-à-vis des nodules secondaires sont moins intenses que vis-à-vis du nodule primitif et se résument le plus souvent à une zone scléreuse peu étendue.

Quand il n'y a pas de métastase évidente, les troubles généraux de l'organisme portent surtout sur le *métabolisme en général*, sur le *sang*, sur les *urines* et sur les *différentes fonctions digestives*, *respiratoires*, etc....

Le cancer, en effet, est le siège de processus de désintégration constante. Les produits de désintégration diffusent dans l'organisme et provoquent dans le voisinage immédiat de la tumeur des réactions inflammatoires et, à distance, des troubles fonctionnels; il en résulte une accumulation dans l'organisme de déchets du métabolisme et une augmentation de leur décharge urinaire. D'autre part, les infections si fréquentes dans le cancer ne restent pas sans porter atteinte au mécanisme des fonctions vitales de l'organisme, et ainsi se crée une deuxième source d'intoxication générale qui vient s'ajouter à la première pour aboutir en fin de compte à la cachexie cancéreuse.

Toutes ces modifications produisent des éléments qui vont être véhiculés par le sang et y provoquer les altérations les plus diverses d'ordre biologique, chimique ou histologique.

Le métabolisme général est atteint de façon d'autant plus précoce que le cancer frappe un organe plus important pour la physiologie de l'organisme en général. Certains cancers du sein peuvent, durant toute leur évolution locale, ne retentir que fort peu sur l'état général; certains cancers de l'utérus peuvent provoquer une anémie assez intense à la suite d'hémorragies répétées mais sans déterminer d'amaigrissement important; certains cancers de l'œsophage au contraire déterminent une dénutrition extrêmement intense, souvent sans symptômes d'anémie. Toutes ces formes monosymptomatiques peuvent finalement aboutir aux troubles complexes de la cachexie : dénutrition, intoxication, anémie secondaire, qui se trouvent réunies de la façon la plus précoce dans les cancers de l'estomac. Comme ceux-ci sont parmi les plus fréquemment observés, c'est à leur propos qu'ont été faites la plupart des recherches sur le métabolisme des cancéreux, et ceci a contribué, pour une grande part, à nous donner des notions fausses sur le retentissement du cancer sur l'état général, et à faire attribuer au cancer en général ce qui revient, en partie à l'atteinte, de tel ou tel organe en particulier.

1. ***Troubles du métabolisme en général.*** — Ils sont peu différents de ceux qu'on rencontre dans un grand nombre de maladies générales, et ce n'est que par leur ensemble et leur groupement, qu'ils parviennent à

constituer un faisceau d'éléments ayant la valeur d'un syndrome qui n'est guère complet qu'à la période terminale du cancer.

Le métabolisme général des cancéreux est d'ailleurs encore fort mal connu. Cela ne tient pas au manque de travaux poursuivis dans ce sens, mais bien aux résultats différents obtenus par les auteurs. Il n'existe pas de travaux, à notre connaissance, dans lesquels l'étude systématique d'une même forme de cancer ait été faite en série sur un grand nombre de cas ; et toutes les fois où l'on a tenu rigoureusement compte de l'alimentation, on a malheureusement omis de faire des dosages comparatifs pour établir le rapport entre les éléments du sang et ceux des urines. Rien d'étonnant par conséquent à ce qu'à l'heure actuelle nos notions sur cette question soient encore tout à fait insuffisantes.

L'étude du métabolisme basal, si en faveur à l'heure actuelle en Amérique, ne semble guère avoir été poursuivie avec méthode chez les cancéreux.

La présence de la *fièvre* dans le cancer, sans être fréquente, est loin d'être rare ; elle existe surtout dans les tumeurs du foie, de l'estomac, de l'utérus et semble traduire l'existence de complications infectieuses. Toutefois, à côté de cette fièvre d'origine probablement infectieuse, il est indiscutable qu'il existe un type de *fièvre cancéreuse* par résorption ou auto-intoxication, comparable à celle que l'on observe dans tous les cas de désintégration profonde des tissus. Aussi cette fièvre est-elle particulièrement nette dans les cancers à marche rapide, notamment dans la carcinose miliaire aiguë où elle peut atteindre 40° et davantage ainsi que dans certains sarcomes. Mais ce sont là des exceptions.

Le métabolisme minéral et organique présente des modifications qui ne permettent pas d'établir des données diagnostiques et pronostiques toujours caractéristiques du cancer.

Métabolisme des corps azotés. — Le métabolisme des corps azotés présente, dans la phase générale du cancer, de nombreux troubles dus pour une grande part à l'élimination par la tumeur de corps non suffisamment oxydés ou fragmentés et pour une autre part à une insuffisance fonctionnelle des différents organes.

L'excès d'élimination des protéines dans le cancer est un fait connu depuis longtemps. L'albuminurie est très fréquente et varie suivant les cas entre 55 et 75 pour 100 des cas ; l'albumosurie se trouve également dans un grand nombre de cas, principalement dans les cancers des os, tandis que la peptonurie n'a été signalée que rarement (Wolff, Robin).

Les premières recherches sur l'*azote* dans le cancer remontent à Vogel, Schütz, Robert et Rommelaere qui trouvèrent une hypoazoturie cancéreuse. En 1884, Robin combattait déjà les conclusions de Rommelaere, et en 1889 F. Muller, à propos de l'étude du bilan azoté de 7 cancéreux, concluait à une hyperazoturie cancéreuse. Quoique confirmées par Klemperer, ces observations furent violemment attaquées dans la suite. Grâce aux travaux de nombreux auteurs (Braunstein, Benedict et Gosselin, Cloves, Lewin, v. Noorden, Robin, Setti, Schöpp, Töpfer et Widal), on sait actuellement que l'élimination des corps azotés ne diffère en rien, dans le cancer, de celle des autres maladies générales ; elle dépend avant tout de l'alimentation.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Dans certains cancers du tube digestif, il existe une hyperalbuminose sanguine, qui permet d'expliquer l'hyperalbuminose urinaire. Parallèlement, il existe une diminution de l'urée sanguine et du coefficient azoturique par suite de l'imperfection de l'oxydation des albumines chez les cancéreux. Ces faits observés par Loeper, Robin, Blumenthal et Töpfer sont particulièrement nets dans le cancer de l'estomac, mais les résultats varient considérablement avec l'alimentation, et l'on peut dire que l'élimination globale des corps azotés : l'azote total, l'urée et l'azote résiduel ne subissent aucune variation dépendant directement du cancer; leur élimination diminue à mesure que la maladie s'aggrave et ce n'est que lorsque le cancer ou ses métastases atteignent le foie que l'on peut noter un excès de l'élimination azotée. Dans ce cas on voit également le rapport azoturique s'élever légèrement, élévation qui marche toujours de pair avec l'élimination globale. Ceci semble indiquer que ce sont surtout les azotes non uréiques qui subissent l'influence du cancer.

L'*azote résiduel* semble éliminé en excès (Robin, Setti, Blumenthal), cependant cette élimination n'a rien de spécifique dans le cancer. La *créatine* et la *créatinine* (Robin, Mélamby, Klevocker, Cathcart), l'*azote ammoniacal* (Noorden, Reid, etc.), l'*azote colloïdal* de Salkowski (azote résiduel ialysable) Semianoff, Guisberg, Peterson), présentent des variations qui dépendent uniquement de l'alimentation et du siège de la tumeur, et non de son type histologique. L'élimination de ces corps est identique à celle qui s'observe dans toute maladie cachectisante, aussi la recherche du *coefficient uréogénétique* de Maillard, (rapport de l'azote uréique à l'azote total, ammoniacal et aminoacide), et celle du *coefficient de Bouchard* (rapport de l'urée aux substances fixes), ne présentent rien de spécifique dans le cancer; la variation de ces coefficients dépendent de l'alimentation et des insuffisances fonctionnelles viscérales concomitantes, bien plus que du cancer (Desgrez et Delbet).

Le métabolisme des corps puriques et aromatiques n'est pas non plus modifié d'une façon particulière chez les cancéreux. Les déchets d'origine tumorale, la décomposition lente des organes par viciation de l'hématose et nutrition insuffisante, et la décomposition par fermentation intestinale contribuent à l'augmentation des corps phénolés : scatol, indol (Lewin, Delbet, Robin, Senator, Brieger, Hoppe-Seyler). Il en est de même pour les éléments chromatogènes (urobiline, urobiligenine, etc.), pour les acides oxyprotéiniques et le soufre neutre de Salomon et Gaxl.

Quant à l'acide urique il semble nettement augmenté dans le cancer et Robin a trouvé des chiffres dépassant 0 gr. 40 par litre d'urine. Malheureusement il manque dans ces recherches un dosage comparatif de l'acide urique sanguin. Le rapport des corps xanthuriques à l'azote total a été trouvé élevé par plusieurs auteurs (Robin, Blumenthal, Braunstein).

Le métabolisme des graisses chez les cancéreux a fort peu été étudié. Il semble que dans la plupart des cas il y ait peu de modifications de ces substances. En effet, leur utilisation ne paraît être altérée que dans les cancers du foie, des voies biliaires et du pancréas; mais ici il s'agit de troubles relevant de la viciation des sucs physiologiques nécessaires à la

décomposition digestive des graisses et non à des troubles du métabolisme en général que seuls nous envisageons ici.

Dans l'étude de la teneur du sérum cancéreux en cholestérine, on a trouvé de l'hypocholestérinémie dans certains cas, de l'hypercholestérinémie dans d'autres (Loeper) et nous ne possédons pas encore de notions précises à cet égard.

La présence d'acétone dans le sang, celle d'acide lactique (Von Noorden) et d'acides gras volatils (Rosenfeld) dans les urines sont des phénomènes d'intoxication terminale.

Pour les hydrates de carbone, la question n'a pas été particulièrement étudiée. Ces corps sont bien résorbés et admirablement tolérés ainsi qu'il ressort de nombreux essais d'alimentation purement hydro-carbonée (Von Noorden). Il semble cependant que dans certains cas (Demme, Brower, Danneczy), on ait pu constater de la glycosurie dans le cancer. Il est difficile de différencier ces cas de ceux où il s'agit réellement de diabète; toutefois les observations de carcinose miliaire, de cancer à marche rapide dans lesquelles on a pu déceler du sucre dans les urines semblent indiquer que le seuil du glucose puisse être abaissé dans certaines affections cancéreuses sans que le pancréas soit primitivement atteint.

Le métabolisme minéral est caractérisé surtout par une déminéralisation intense. Celle-ci n'est pas globale, car tandis qu'il semble y avoir une élimination exagérée de calcium et de soufre, il paraît au contraire y avoir rétention de phosphore, de sodium et de potassium. Certains auteurs (Robin, Royle) ont noté une rétention parfois considérable des corps phosphorés.

Vogel, Schuh, Rommelaere, Jaccoud sont les premiers à avoir constaté une diminution de l'élimination chlorurée chez les cancéreux. D'autres auteurs ont plus tard confirmé ces faits et l'on admit généralement que le débit du chlore peut tomber jusqu'à 0,50 gr. et même au-dessous; ceci a permis de supposer que cette réduction des chlorures vis-à-vis d'une perte d'albumine parfois considérable, devait être due à la décomposition des albumines tissulaires moins riches en chlore que les albumines du sang décomposé dans les maladies aiguës fébriles. Cependant, des recherches plus récentes ont montré que l'élimination des chlorures dépendait surtout de l'alimentation et de la quantité de parenchyme rénal capable d'éliminer les déchets du métabolisme. On a pu démontrer ainsi que la rétention chlorurée ne tenait nullement, dans certains cas, à des caractères spécifiques du cancer (Laubenheimer) mais bien à des lésions rénales ou circulatoires concomitantes. Lorsqu'il y a dénutrition complète, il semble que l'élimination des chlorures diminue dans certains cas (Gaertig), et qu'elle augmente dans d'autres (Schöpp, Klemperer). Pour Gaertig, le chlore est retenu dans l'organisme pour servir à l'édification du tissu tumoral; cet auteur cite comme exemple le cancer de l'œsophage où la nutrition est extrêmement réduite et où l'on observe néanmoins une décharge énorme d'albumine vis-à-vis d'une rétention assez marquée de chlorures. Il y a enfin des causes d'ordre général comme les œdèmes et la rétention aqueuse qui peuvent toujours provoquer une rétention parallèle des chlorures. Royle en étudiant le chlore

et le sodium, a remarqué qu'il était retenu plus de sodium que de chlore chez les cancéreux; il en conclut que le sodium contenu dans l'organisme était associé à l'acide phosphorique du plasma, la rétention des chlorures devant servir à contrebalancer l'effet des phosphates alcalins pour maintenir ainsi la composition chimique du milieu sanguin.

Il n'a cependant pas été possible, même dans les recherches les plus récentes de Clowes, Krebehl, Kramer, Waterman, de trouver une modification du métabolisme potassique et calcique du sang comparable aux modifications intratumorales constatées par Beebe et d'autres auteurs.

Modifications du sang. — L'étude du sang chez les cancéreux est de date très ancienne. Nous avons vu au chapitre de l'historique que pendant longtemps on a considéré la composition du sang comme la cause première de la maladie. Cette opinion qui fut celle de Rokitanski, de Velpeau, de Langenbeck, de Carswel, basée sur la dyscrasie des humeurs lymphatiques et sanguines ne fut remplacée que vers la fin du XIX^e^ siècle par la notion des modifications secondaires du sang dans les affections cancéreuses. Si dans ces dernières années, où les progrès de la biologie ont largement modifié nos conceptions médicales, on revient peu à peu aux notions humorales des maladies, il ne faut pas oublier que ces idées nouvelles sont dépourvues de tout caractère absolu, et que si l'étude des phénomènes sériques acquiert un intérêt nouveau c'est parce que les recherches récentes ont démontré que les phénomènes sanguins sont le reflet d'autres phénomènes tissulaires plus profonds dont l'étude est très difficile.

Les modifications du sang dans le cancer peuvent relever directement ou indirectement de la tumeur. Les modifications directes sont celles qu'on note dans les cancers des organes hématopoïétiques : rate, ganglions lymphatiques et sang; les modifications indirectes sont celles qui résultent de la répercussion sur le sang des affections cancéreuses les plus diverses; ce sont celles qui doivent nous occuper ici.

Modifications des éléments figurés. — Elles sont très variées et relèvent de causes diverses dont les principales sont : les hémorragies produisant l'anémie secondaire, les infections produisant les polynucléoses ou leucocytoses mixtes, les lésions médullaires non spécifiques qui réalisent, après une excitation passagère, une insuffisance hémoleucopoïétique de la moelle osseuse. Ces causes se combinent le plus souvent et la formule sanguine n'est que leur expression globale.

Globules rouges. — Toutefois, la fréquence de l'anémie chez les cancéreux et les caractères réellement particuliers de cette anémie font admettre une action spécifique du cancer lui-même, et la nature intime de cette anémie a été mise sur le compte des hémolysines cancéreuses. C'est à Bard que revient le mérite d'avoir montré que les globules rouges de la pleurésie hémorragique cancéreuse étaient hémolysés, alors que ceux des autres formes de pleurésie hémorragique ne l'étaient pas. Après lui, Maragliano, Kullmann, Polk et d'autres montrèrent la présence des hémolysines dans le sang des cancéreux; Menetrier admet également cette action globulicide ainsi que celle qui s'exercerait sur les organes hématopoïétiques eux-mêmes.

L'hémolyse cependant n'est pas absolument spécifique du cancer, pas plus que la résistance globulaire ; en effet, si Elsberg a pu provoquer des halos caractéristiques d'hémolyse par injection de sang normal sous la peau de sujets cancéreux, Weill qui étudia les hémolysines thermostabiles et thermolabiles des tumeurs dégénérées ou nécrosées ne les croit pas différentes de celles des tissus normaux en dégénérescence ou en nécrose.

Il ressort de ces faits qu'il faut agir prudemment dans la pratique de la transfusion du sang chez les cancéreux, et analyser au préalable le pouvoir hémolytique du sang du donneur sur celui du receveur.

L'anémie cancéreuse s'observe dans un très grand nombre de cancers viscéraux, mais surtout dans les cancers du tube digestif et de l'utérus. Elle a fait l'objet de nombreux travaux (Hayem, Aubertin, Alexandre, Donati, Dehio, Lipowski, Chudovsky). Cette anémie n'a rien de spécifique et peut revêtir les formes les plus diverses, depuis la chloro-anémie avec déglobulisation parfois très prononcée et diminution considérable de la valeur globulaire, jusqu'à l'anémie pernicieuse avec valeur globulaire dépassant l'unité. Les modifications morphologiques des globules rouges sont d'ordre banal. On constate de la poïkilocytose, de l'anisocytose ainsi que de la polychromatophilie et les différentes formes d'éléments sanguins traduisent l'hyperactivité réactionnelle de la moelle osseuse (normoblastes, mégaloblastes, myélocytes granuleux de différents types) et du tissu lymphatique (lymphoblastes, moyens mononucléaires, gros monoblastes).

Chudovsky ayant noté une diminution de la valeur globulaire dans les tumeurs non traitées, et une augmentation de ce coefficient après l'ablation chirurgicale, croit qu'il faut attribuer une grande valeur pronostique à l'augmentation spontanée de l'hémoglobine des érythrocytes après l'opération. Bierfreund, au contraire, a constaté que la régénération hémoglobinique et érythrocytaire était plus lente chez les cancéreux opérés que chez les autres. Ce qui fait varier le taux de l'hémoglobine et le nombre des globules rouges, c'est bien moins la forme épithéliale ou conjonctive des tumeurs que leur siège, parce que, bien entendu, l'anémie cancéreuse s'observe surtout dans les tumeurs qui s'accompagnent d'hémorragies plus ou moins intenses ou répétées, comme les cancers du tube digestif et de l'utérus. Dans ces cas, la déglobulisation peut être parfois considérable. Menetrier cite des chiffres inférieurs à deux millions de globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 3 ou 4 pour 100 dans le cancer de l'estomac et de 700 000 globules rouges dans un cas de cancer de l'utérus. A côté de ces cas extrêmes, les cancers des autres parties du tube digestif s'accompagnent d'une anémie d'intensité moyenne, de même d'ailleurs que les cancers des différents parenchymes glandulaires.

D'autre part, il existe des cancers du tube digestif dans lesquels la composition morphologique du sang reste indemne. Cabot a réuni 19 cas de cancers de l'estomac où il a noté plus de 5 millions de globules rouges ; Leichtenstern, Patriegeon, Ewing ont vu des cancers gastriques avec augmentation de l'hémoglobine au-dessus de 100 pour 100 peu avant la mort. Il semble qu'il y ait là, comme dans certains cancers de l'œsophage, concentration du sang par inanition et abaissement des échanges nutritifs.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Ce *type marastique* du cancer s'oppose aux *formes anémiques* classiques.

Dans les tumeurs externes non ulcérées, sans métastase, le plus souvent l'anémie ne se produit pas.

Globules blancs. — Comme les globules rouges, les globules blancs présentent des modifications qualitatives et quantitatives dans le sang des cancéreux. La leucocytose cancéreuse est très variable; elle peut atteindre 12 000, 15 000 globules blancs ou encore passer à des chiffres beaucoup plus considérables comme 40 000 ou même 100 000.

Cette leucocytose porte en général sur les *polynucléaires neutrophiles* dont la proportion est double ou triple. Parfois, il y a seulement polynucléose relative, le chiffre total restant le même, et dans ce cas certains auteurs admettent la possibilité d'une hyperleucocytose masquée par la destruction exagérée des globules blancs; cette leucocytose est si fréquente qu'on a proposé d'en faire un signe diagnostic du cancer.

Comme l'anémie, la leucocytose peut varier, mais elle se rencontre surtout et presque exclusivement dans les tumeurs qui par leur siège sont exposées à des infections ou dont la désintégration a une répercussion plus rapide sur le sang. Absente en général dans les épithéliomas de la peau, rare dans ceux du sein, elle est fréquente dans les cancers de l'estomac où elle est habituellement tardive. Elle est fréquente également dans les cancers du foie et dans ceux de la vésicule biliaire; il peut en être de même dans les tumeurs du rein ; enfin, dans les tumeurs de l'utérus, elle atteint les chiffres de 12, 20.000 et même 30.000 (Menetrier).

Dans les sarcomes, on observe également souvent l'augmentation du nombre des leucocytes.

En général la formule leucocytaire n'a rien de fixe dans le cancer, et les chiffres donnés par les auteurs à cet égard sont très variables.

Les *éosinophiles* habituellement diminués peuvent être parfois augmentés, notamment dans les cancers cutanés ou dans les cancers du sein (Donati, 6 à 12 pour 100); la cause de cette éosinophilie n'est pas encore expliquée.

Les *plasmocytes* pénètrent dans le sang plus rarement et y apparaissent sous l'aspect des cellules de Rieder ou de Türk; on a noté aussi une augmentation des grands mononucléaires macrophages qui peut atteindre 10 pour 100 (Beaujard). Enfin les *moyens mononucléaires* et les lymphocytes ne sont que rarement augmentés. Lorsqu'il y a *lymphocytose*, celle-ci peut être rattachée à l'hypertrophie réactionnelle des ganglions voisins du foyer cancéreux.

On ne sait encore rien sur le sort des granulations dans les leucocytes des cancéreux.

Quelle est la cause de la leucocytose dans le cancer? Il est généralement admis que les complications infectieuses de tout ordre sont la principale origine de la leucocytose cancéreuse ainsi que les hémorragies qui augmentent le nombre des globules blancs, soit en provoquant leur diapédèse en masse, soit en modifiant la proportion des globules rouges par rapport aux globules blancs.

A côté de cette origine infectieuse, il faut faire une place à l'origine

toxique de la leucocytose qui s'explique aisément par les phénomènes de dégénérescence et de nécrose tissulaires qu'entraîne l'évolution de toute tumeur cancéreuse. En effet, il n'est pas nécessaire de rattacher la polynucléose des tumeurs non infectées à la présence dans l'organisme d'une substance chimio-tactique spéciale propre au cancer, car pour certains corps albumineux amino-acides ou aromatiques cette action est suffisamment connue pour qu'il soit inutile d'y insister. Effectivement, les chiffres de polynucléose les plus importants ont été trouvés dans des cas de cancer à marche extrêmement rapide et habituellement fébriles ; d'autre part, les cancers du foie, ceux du rein, développés dans des organes à fonction métabolique importante s'accompagnent souvent de polynucléose et de poussées fiévreuses. Enfin, certaines tumeurs malignes de la première enfance, à évolution rapide (branchiomes, etc), peuvent provoquer des phénomènes sanguins de même ordre sans être infectés. Tels sont les faits ; mais la cause intime de cette polynucléose nous échappe encore, car on n'a pas pu mettre en évidence jusqu'ici de substance leucotactique isolée dans des conditions aseptiques. Pour les sarcomes, on peut admettre que leur affinité bio-chimique encore inexpliquée pour le système vasculo-sanguin a également une influence sur les éléments propres du sang.

Modifications physiques du sang. — *Le poids spécifique* du sang des cancéreux ne diffère pas sensiblement de celui des individus normaux et encore moins du sang des anémies secondaires banales.

A un moment donné, alors que la cryoscopie était particulièrement en faveur, le point de congélation du sang des cancéreux a été considéré comme pouvant donner des renseignements assez constants, mais ces faits n'ont pas été confirmés dans la suite.

L'étude de la *coagulabilité du sang* des cancéreux a été faite il y a fort longtemps. Tandis que Récamier puis plus tard Andral avaient noté une diminution de la coagulabilité, d'autres (Heller, Schuh) l'ont trouvée considérablement augmentée, le quotient fibrine-plasma variant de 3 : 100, chiffre normal, à 4 : 12 chez les cancéreux. A ce propos, on peut supposer que la leucocytose si fréquente dans le cancer peut produire des substances fibrinogènes en très grande quantité, mais aucun travail récent n'est venu confirmer ces recherches déjà anciennes.

La résistance globulaire présente dans le cancer certaines variations très intéressantes, dont on s'est servi pour le diagnostic de laboratoire ; nous en ferons l'étude à ce propos.

Les *gaz du sang* ont été étudiés entre autres par von Moraczewski et par Klemperer qui ont montré que la teneur en azote atteignait 16 pour 100, chiffre supérieur à la plupart de ceux qui sont obtenus dans les anémies non cancéreuses. D'autre part, le taux de l'acide carbonique serait légèrement abaissé dans le sang des cancéreux, mais tous ces résultats sont incertains et n'ont pas été jusqu'ici suffisamment vérifiés.

Modifications chimiques du sang. — Loeper dans une série de recherches récentes a étudié le métabolisme intermédiaire des cancéreux. Il a montré que le tissu cancéreux, à l'inverse du tissu normal contenait plus de globuline que de sérine ; le cancer déverse dans le sang une partie de ses éléments

albumineux mis en liberté par suite de la désintégration tumorale et ainsi le rapport sérine-globuline (à l'état normal 55 : 65) est inversé dans le sang cancéreux (80 : 65). Loeper a montré, d'autre part, qu'en déterminant des phénomènes anaphylactiques, on pouvait démontrer la parenté des albumines des tissus cancéreux et du sérum cancéreux.

Ainsi, il existe dans le sérum des cancéreux une *hyperalbuminose* qui semble paradoxale par rapport à la cachexie et à l'insuffisance alimentaire du malade; cette élévation du taux des albumines appelle dans le sang une diastase albuminolytique que Loeper considère comme proche de l'érepsine, diastase qui fait diminuer le coefficient azotémique et élève l'azote total et surtout l'azote résiduel. C'est peut-être la même substance, qui d'après Loeper provoque dans le cancer de l'estomac une anémie par hémolyse; en effet, les injections d'extraits de pancréas augmentent la résistance globulaire et diminuent la déglobulisation dans le cancer de l'estomac.

On a supposé que l'irruption dans le sang circulant de ces différents corps provoquait une modification de la réaction chimique amphotère du sang, et certains auteurs (Peiper, Limbeck, Rumpf) ont noté un déplacement et même une diminution des alcalins sanguins. Mais ces résultats sont sujets à discussion. En effet, si l'on étudie, d'après les techniques récentes, la réaction chimique du sang circulant, on note que la teneur en ions H libres (P H) (Soerensen) donne assez exactement une réaction neutre, isoélectrique. Cette réaction reste remarquablement fixe (E. Law. Henderson), même lorsque de grandes quantités de corps alcalins ou acides sont ingérés; ceci est dû à l'action constante des *substances tampons* formées par les alcalins et les phosphates et carbonates, auxquels il faut ajouter les substances albumineuses dont le rôle n'est pas encore déterminé (Mac Callum, Collip). Cependant, d'après les recherches récentes de Sturrock (technique des corps diméthyliques) l'alcalinité du sérum cancéreux pourrait atteindre un chiffre légèrement supérieur à la normale (0,175 à 0,200 de la solution normale) alors qu'on trouve 0,175 dans les sérums non cancéreux.

Par contre, dans les états cachectiques avec dénutrition intense, on peut observer de l'acidose, c'est-à-dire une modification de la composition sanguine due à la présence de corps acétoniques et β oxybutyriques dans le sang ; il ne s'agit pas là de réaction propre au cancer mais bien de phénomènes terminaux tels qu'on les observe dans tous les états de dénutrition prononcée.

Le taux du *glucose* peut être augmenté dans le sang des cancéreux (E. Freund, Trinkler) où il peut atteindre deux à trois fois le chiffre normal, mais on n'a pas pu jusqu'ici fixer une proportion rigoureuse entre la progression de la tumeur et le taux du glucose qui semble apparaître dans le sang des cancéreux surtout à la fin de la maladie. Tout récemment un auteur américain, Rhodenbourg, a poursuivi l'étude de la glycémie dans le cancer expérimental, et il a noté une augmentation du glucose, au cours d'injections de protéines homologues faites dans un but d'immunisation anticancéreuse, alors que les protéines autologues n'avaient provoqué aucune glycémie. Cet auteur a pu constater ainsi que les animaux à greffe

négative faisaient de la *glycémie* si on leur injectait des protéines semblables à celles de la tumeur greffée, tandis que les animaux à greffe *positive* ne présentaient aucun excès de sucre dans le sang dans les mêmes conditions. Ces résultats permettraient de considérer la glycémie comme un phénomène accompagnant la décharge d'anticorps dans le sang et de supposer que cette glycémie peut permettre, au moins pour les tumeurs greffées, de pronostiquer le résultat de la greffe.

Toutefois cette conception de la glycémie immunisante n'explique pas du tout l'apparition du glucose sanguin dans les formes les plus graves et les plus généralisées du cancer et ne cadre pas avec l'absence complète de réaction d'immunisation dans le cancer spontané. C'est pourquoi il nous semble plus logique de mettre la glycémie cancéreuse sur le compte de la réduction du pouvoir glycolytique du sang constatée dans le cancer par Achard et ses collaborateurs.

La composition *lipoïdique* ou *graisseuse* du sang, notamment la teneur en *cholestérine* est encore fort mal connue. Heller et Schuh ont cru voir se séparer à la coagulation un corps gras, cristallin, qui jouerait un rôle problématique et aurait une influence sur le teint jaune paille des cancéreux.

La composition *minérale* du sang des cancéreux ne semble pas modifiée et les quelques recherches faites dans ce sens, notamment celles de Moraczewski, montrant une augmentation du chlore et une diminution du phosphore, n'ont pas été confirmées.

Modifications viscérales. — Le cancer ne crée guère de troubles lésionnels organiques à distance. Les altérations notées chez les cancéreux sont dues à des complications ou à des épiphénomènes.

En général, on peut trouver une atrophie des organes, une infiltration lymphoïde dans certains viscères comme le foie et le rein, ou encore de la sclérose; ces lésions sont banales et n'ont rien de spécifique. Elles sont le plus souvent la conséquence de l'intoxication générale de l'organisme et apparaissent dans le cancer par suite des troubles généraux qu'il provoque et des infections qui s'y surajoutent.

C'est ainsi qu'il faut interpréter les lésions hypoplasiques des organes (Griffon et Cottier), les lésions dégénératives et atrophiques rencontrées (Klippel, Auché), au niveau des muscles striés et lisses, au niveau des nerfs périphériques et de la moelle, ainsi que les dégénérescences graisseuses du foie et les néphrites parenchymateuses soi-disant « cancéreuses ».

Physiologiquement, ces altérations anatomiques se manifestent par des déficiences multiples et variées, insuffisances partielles des viscères et troubles du système nerveux que décèle l'examen clinique et qui sont essentiellement variables suivant les cas.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CANCER (1)

Au début de cet article, en délimitant le cadre du cancer, nous avons dit, que sous ce nom, nous comprendrions toutes les tumeurs malignes.

L'étude anatomo-pathologique du cancer comporte donc celle des tumeurs malignes dans leur ensemble. Elle va même plus loin, car il est impossible d'en séparer complètement les tumeurs bénignes, expression néoplasique plus simple de l'évolution tumorale, qui permettent de mieux comprendre les aspects morphologiques des tumeurs malignes et de suivre la transformation de la cellule normale en cellule tumorale.

CLASSIFICATION DES TUMEURS

Les tumeurs peuvent être classées en différents groupes suivant qu'on les envisage du point de vue *clinique*, *anatomique* ou *histologique*.

La **Clinique** distingue des tumeurs *bénignes* et *malignes* suivant leur évolution et leur répercussion sur l'état général; mais elle ne peut le plus souvent faire le diagnostic entre elles deux, pas plus qu'elle n'arrive toujours à séparer des tumeurs proprement dites, les pseudo-tumeurs inflammatoires.

L'**Anatomie pathologique macroscopique** reconnaît également des *tumeurs bénignes* ou *circonscrites*, et des *tumeurs malignes* ou *envahissantes*. Elle donne les caractéristiques générales des néoplasmes et fournit des renseignements souvent utiles, parfois même indispensables pour le diagnostic des tumeurs.

La classification anatomique des tumeurs, quoique grossière, mérite néanmoins d'être conservée, car elle s'appuie sur des éléments qui ont une valeur essentiellement pratique; mais dans l'immense majorité des cas, c'est l'histologie qui décidera en dernier ressort.

Les tumeurs bénignes restent indéfiniment localisées, n'envahissent pas les tissus voisins, ne les détruisent pas (mais simplement les refoulent), ne prolifèrent pas à distance, ne récidivent pas après ablation.

Elles sont caractérisées par la prolifération surabondante, localisée, d'une ou plusieurs cellules. Cette prolifération est ordinairement limitée par une réaction des tissus environnants, habituellement le tissu conjonctif commun, qui leur forme une limite périphérique précise. Ce sont des tumeurs encapsulées qui se distinguent :

1° *Des cancers* : *a*) par le fait que les éléments conservent à peu près leurs caractères anatomiques et leurs fonctions physiologiques normales;

1. Les éléments de ce chapitre sont empruntés au *Diagnostic des Tumeurs* de G. Roussy et R. Leroux auquel nous avons apporté de légères modifications et quelques adjonctions. Nous n'avons pas cru utile, dans un article sur le Cancer en général, de donner un trop grand développement à l'Anatomie Pathologique, par rapport aux autres chapitres et de faire ici l'étude anatomique complète des Tumeurs.

b) par l'absence d'envahissement destructif des tissus voisins (capsule) ;

c) par l'absence des métastases.

2° *Des néoformations inflammatoires* par l'absence des réactions histologiques de l'inflammation : le nodule inflammatoire a une structure très complexe (éléments migrateurs et fixes du tissu conjonctif et du sang). Au contraire, le nodule néoplasique a une structure plutôt homogène ; il n'est formé que de cellules identiques entre elles, filles des éléments qui ont proliféré à l'origine du nodule.

En pratique ces distinctions ne sont pas toujours aussi tranchées. En effet, les tumeurs bénignes se développent souvent au voisinage de zone d'inflammation chronique et paraissent parfois secondaires à ces inflammations. D'autre part, les néoplasies bénignes se transforment fréquemment en malignes et peuvent acquérir de ce fait, après une longue période de repos, les caractères d'envahissement destructif et de métastase qui appartiennent au cancer.

Les tumeurs malignes sont celles qui prolifèrent indéfiniment, qui envahissent les tissus voisins et les détruisent ; qui font des métastases par voie lymphatique ou vasculaire. C'est la définition que nous avons donnée des cancers.

L'**Histologie pathologique** n'a été pendant longtemps que purement morphologique ; elle tend aujourd'hui à utiliser de plus en plus les données de l'histo-physiologie. Elle est :

Embryologique, quand elle classe les tumeurs d'après leur origine embryonnaire et leur degré de différenciation. Cette classification, qui repose sur la spécificité cellulaire, a été réalisée de la façon la plus complète par Bard ;

Cytologique, quand elle classe les tumeurs d'après leur degré de variation du tissu normal ;

Histo-physiologique, quand elle se base sur les affinités micro-chimiques des tissus tumoraux. Cette classification n'en est qu'à ses débuts et n'est pas encore parvenue à réaliser une distinction complète des différentes tumeurs suivant leur degré évolutif et leur physiologie pathologique microscopique. Nous n'en tiendrons compte ici que pour quelques tumeurs.

Classification des tumeurs d'après leur tissu d'origine.

Les tumeurs peuvent naître d'un tissu normal de l'organisme adulte et en reproduire la structure plus ou moins typique. Suivant le tissu d'où elles dérivent, elles comprennent différentes variétés.

a) Les tumeurs dérivées des tissus épithéliaux : de l'épiderme et de ses annexes, du tube digestif ou de ses annexes, de l'appareil respiratoire ou urinaire, des glandes génitales et des glandes endocrines[1] ; ce sont les **Tumeurs épithéliales** ;

b) Les tumeurs dérivées des éléments conjonctivo-vasculaires qui forment

1. Les tumeurs des glandes endocrines ne dérivent pas toutes des tissus épithéliaux, mais leur différenciation fonctionnelle permet de les ranger, malgré cela, sous cette rubrique.

le derme de la peau et des muqueuses, le stroma des viscères ou les tissus conjonctifs différenciés, comme les tissus cartilagineux, osseux ou musculaires, les organes lymphoïdes et le sang ; ce sont les **Tumeurs conjonctivo-vasculaires** ;

c) Les tumeurs dérivées de tissus spéciaux d'origine encore discutée et ayant subi une différenciation spéciale; ce sont les **Tumeurs nerveuses** et les **Tumeurs pigmentaires** ;

d) A côté des tumeurs dérivées des tissus adultes, existent des tumeurs provenant de débris embryonnaires et reproduisant la structure des tissus de l'embryon : ce sont les **Embryomes**.

Classification des tumeurs d'après leur degré de variation du tissu normal.

Les caractères de différenciation cellulaire des tumeurs se modifient et s'atténuent à mesure qu'elles évoluent et s'éloignent davantage du type original. En se basant sur les différents aspects morphologiques revêtus par les tumeurs, aux divers stades de leur évolution, Malassez puis Menetrier ont distingué parmi les cancers, des formes **typiques**, **métatypiques** et **atypiques**, suivant que les cellules de la tumeur s'éloignent plus ou moins des cellules du tissu d'où elles dérivent.

a) **La forme typique** est celle dans laquelle la cellule néoplasique se rapproche du type de la cellule de l'organe normal d'où dérive la tumeur. Dans l'épithélioma typique du gros intestin, par exemple, les tubes glandulaires sont bourrés de cellules qui toutes rappellent de près la structure de celles des glandes de Lieberkühn.

b) Dans la **forme métatypique**, les cellules ont perdu un certain nombre de leurs caractères de différenciation; il y a simplification régressive et tendance au retour à l'état indifférencié; (disparition par exemple des cils vibratiles, des bâtonnets, des granulations protoplasmiques, perte de l'élaboration de l'éléidine.)

c) Dans la **forme atypique**, les cellules cancéreuses revêtent des caractères qui ne rappellent en rien ceux de l'organisme d'où dérive la tumeur. Dans le cancer atypique du sein, par exemple, les boyaux néoplasiques sont constitués par de petites cellules rondes ne rappelant en rien les caractères de la cellule glandulaire. Cet état d'atypie cellulaire est-il l'aboutissant inévitable de toutes les tumeurs? C'est possible, mais il n'en est pas moins certain que la plupart d'entre elles s'arrêtent au cours de leur évolution et conservent des caractères distinctifs, des éléments de différenciation que l'on retrouvera jusqu'au terme de leur évolution.

Cette classification à 3 degrés a été adoptée par Delbet, Menetrier et Herrenschmidt dans leur Rapport présenté au Congrès International pour l'Étude du Cancer en 1910. Elle a l'avantage de distinguer les variations parallèles des différents groupes de tumeurs et de tenir compte du degré évolutif qui sépare les tissus néoplasiques des tissus sains, mais suscite par ailleurs de nombreuses critiques.

Si elle s'applique bien aux tumeurs malpighiennes, il n'en est pas de même pour les épithéliomas des viscères, et encore moins pour les sarcomes

où on ne retrouve que difficilement les formes typiques, métatypiques et atypiques propres à chaque variété de tumeurs. D'autre part il y a des tumeurs, comme la *linite plastique* qui revêtent d'emblée et conservent indéfiniment l'aspect atypique et pour lesquelles les formes typiques ou métatypiques ne sont pas connues. Ajoutons enfin que l'expression de *typique* appliquée à une tumeur maligne dont le principal caractère histologique est l'*atypie cellulaire* et *tissulaire*, ne nous semble pas heureux et ne devrait pas être conservé.

Il faut d'ailleurs remarquer que l' « atypie » d'une tumeur n'est pas toujours en rapport avec son degré de malignité; cependant l'anatomo-pathologiste associe encore souvent les mots d' « atypie » et de « malignité », tirant ainsi du simple aspect objectif de la portion néoplasique d'une tumeur des déductions pronostiques; ce qui n'est pas toujours exact.

Nous conserverons par la suite dans la description histologique d'une tumeur, le terme « atypique », mais nous poserons dès maintenant en principe qu'il s'applique à un aspect purement architectural du néoplasme proprement dit, sans préjuger de sa malignité.

TABLEAU DES DIVERS TYPES DE TUMEURS

Tissus épithéliaux :

Tumeurs bénignes.

- Papillome.
- Adénome. . . :
  - acineux.
  - tubulé.
  - trabéculé.
  - combiné (adéno-fibrome, -myome, -lipome, -angiome).

Tumeurs malignes.

- Epithélioma des revêtements malpighiens.
  Ex. : Peau, langue, lèvres, col de l'utérus, vagin, vulve, gland, anus, muqueuse urinaire, muqueuse respiratoire (en partie).
- Epithélioma des revêtements cylindriques.
  Ex. : Muqueuse respiratoire, digestive, utérine.
- Epithélioma des parenchymes glandulaires cylindro-cubiques.
  Ex. : Sein (glande acineuse), rein (glande tubulée), foie (glande trabéculée), thyroïde (glande endocrine).

Tissus conjonctifs :

CELLULE	TUMEUR BÉNIGNE	TUMEUR MALIGNE
A. Cellule conjonctive :		
Fibroblaste.	Fibrome.	Fibrosarcome (Fibrome malin).
Graisseuse.	Lipome.	Liposarcome (Lipome malin).
Cartilagineuse.	Chondrome.	Chondrosarcome (Chondrome malin).
Osseuse.	Ostéome.	Ostéosarcome (Ostéome malin).
Musculaire (Lisse et striée).	Myome (Léio et Rhabdomyome).	Myosarcome (Myome malin).
Endothélio-vasculaire (sanguine et lymphatique).	Angiome (Hémo et Lymphangiome).	Angiosarcome (Angiome malin).

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Tissus conjonctifs (*suite*) :

CELLULE	TUMEUR BÉNIGNE	TUMEUR MALIGNE
B. Cellule séreuse :		
Cellule endothéliale.	Endothéliome bénin.	Endothéliome malin.
C. Cellule lympho-conjonctive :		
Lymphocyte.	Lymphocytome.	Lymphosarcome (sarcome globo-cellulaire ; Lymphome malin).
Plasmocyte.	Plasmocytome.	Plasmosarcome (Plasmocytome malin).
Myélocyte.	Myélocytome.	Myélosarcome (Myélome malin).
Érythrocyte.	Érythrocytome.	

Tissus spéciaux.

TISSU NERVEUX :

	CELLULE	TUMEUR EMBRYONNAIRE	TUMEUR ADULTE
A. *Système nerveux de relation.*	Ganglionnaire.	Neuroblastome.	Ganglioneurome.
	Gliale.	Glioblastome.	Gliome.
B. *Système nerveux végétatif.*	Sympathique.	Sympathome.	Ganglioneurome sympathique.
	Parasympathique.	Parasympathome.	Paragangliome.

TISSU PIGMENTAIRE :

Cellule pigmentaire (chromatophore).	Mélanome bénin.	Mélanome malin. (Epithélioma ou sarcome.)

A côté de ces tumeurs pigmentaires vraies issues de cellules pigmentaires, il y a les fausses *tumeurs pigmentaires* qui comprennent toutes les tumeurs avec surcharge pigmentaire secondaire, c'est-à-dire les tumeurs d'un type quelconque non composées de cellules élaborant du pigment.

Tumeurs embryonnaires :

EMBRYOMES SIMPLES OU MONODERMIQUES.

Tumeur relevant d'un vice de développement d'un élément simple (cellule ou fragment de tissu).

Nævi. . . . . { pilaire. / tubéreux. / cellulaire.

Tumeurs kystiques. { Kyste épidermoïde. / Kystes congénitaux. / Maladies kystiques (sein et rein).

Tumeurs dentaires. { Kyste dentaire. / Épithélioma adamantin.

Tumeurs embryonnaires (*suite*) :

EMBRYOMES ORGANOÏDES OU BIDERMIQUES.

Tumeurs relevant d'un vice de développement d'éléments complexes différenciés en organes.

Branchiome.
Placentome.
Tumeur mixte de l'ovaire.
Tumeur mixte du testicule.
Tumeur sacro-coccygienne.

EMBRYOMES TÉRATOIDES OU TRIDERMIQUES.

Tumeurs relevant d'un vice de développement d'éléments aboutissant à la formation d'organismes plus ou moins complets.

Tératomes. Monstres.

I. — TUMEURS ÉPITHÉLIALES

Les tumeurs épithéliales se divisent en deux grandes variétés :

Les unes bénignes, circonscrites, souvent encapsulées ou bien limitées, ne faisant pas de métastase et ne récidivant pas après ablation.

Au point de vue histologique, ces tumeurs sont constituées par des hyperplasies simples des tissus épithéliaux qui conservent toujours avec les tissus conjonctivo-vasculaires leurs rapports normaux. Ce sont les *Papillomes* et les *Adénomes*.

Les autres malignes, douées de propriétés envahissantes, destructives et récidivantes, capables de faire des métastases.

Celles-ci sont caractérisées par un bouleversement architectural plus ou moins prononcé qui aboutit à la pénétration du tissu épithélial dans le tissu conjonctif et par une atypie cellulaire : monstruosités nucléaires et mitoses atypiques. Ce sont les *Épithéliomes*.

1. — PAPILLOMES

Au sens étymologique du mot, le *papillome* est une néoformation hyperplasique des papilles de la peau et des muqueuses dotées de papilles, c'est-à-dire, des muqueuses malpighiennes. Cette hyperplasie intéresse à la fois l'épithélium et le derme ou chorion; elle est donc épithélio-conjonctive.

On considère aujourd'hui le papillome non plus comme une tumeur propre à caractères définis, mais bien comme un aspect morphologique que peuvent revêtir aussi bien les néoplasies tumorales que les néoformations inflammatoires. Si on se rapporte à la définition des tumeurs que nous avons adoptée (néoformations indépendantes de tous phénomènes inflammatoires), le papillome ne doit pas être considéré comme une tumeur propre, mais bien comme un mode de réaction des épithéliums et du derme ou chorion à l'égard des processus inflammatoires. En effet la clinique et

la bactériologie ont établi des liens intimes et fréquents entre les processus inflammatoires et ce qu'on appelle le papillome.

Les néoformations papillaires sont :

Tantôt des hypertrophies inflammatoires localisées, chroniques de la peau, comme les *verrues*, le *molluscum contagiosum*, dues à une infection primitive du corps muqueux par un parasite inconnu ;

Tantôt des lésions du derme produites par un parasite connu comme les *végétations de la tuberculose verruqueuse* ;

Tantôt des réactions inflammatoires des muqueuses dues à des sécrétions irritantes : *crêtes de coq*, *végétations vénériennes*, *condylome ano-rectal*.

Tantôt le résultat d'une irritation purement mécanique comme l'*œil de perdrix*, le *cor* ou le *durillon* ;

Ou enfin, des néoformations de cause inconnue comme les *cornes cutanées*.

Les lésions portent sur l'épithélium et le derme (ou chorion) qui simultanément sont hyperplasiés. Le revêtement épithélial forme des saillies et des dépressions de dimensions variables, et les bourgeons inter-papillaires pénètrent plus ou moins profondément dans les couches sous-jacentes. Mais, fait important, la limite (membrane basale) entre l'épithélium et le derme (ou chorion) reste toujours intacte. Toutes les couches de l'épithélium sont épaissies ; la couche cornée (*hyperkératose*) ; la couche granuleuse (*hypergranulose*) ; le corps muqueux de Malpighi (*hyperacanthose*).

Souvent dans la profondeur même du corps muqueux de Malpighi existent des dyskératoses uni- ou pluri-cellulaires : une cellule isolée, un groupe de cellules subissent l'évolution cornée d'une manière plus précoce que les cellules voisines ; elles ne peuvent desquamer au dehors, puisqu'elles sont séparées de la périphérie par des éléments non kératinisés et se trouvent contraintes à évoluer concentriquement : *c'est le globe corné ou globe épidermique* qui n'est donc pas propre aux tumeurs malignes.

Au niveau des muqueuses, l'épithélium subit souvent l'épidermisation : on voit apparaître dans les couches superficielles une couche granuleuse et une couche cornée qui, on le sait, font défaut à l'état normal (*leucoplasie*).

Dans le derme ou le chorion muqueux, les axes conjonctivo-vasculaires des papilles sont hypertrophiés par prolifération des cellules conjonctives fixes.

Il existe souvent dans les papillomes de nombreux leucocytes qui traduisent la nature inflammatoire de la néoplasie.

2. — ADÉNOMES

On désigne sous le nom d'*adénome* les tumeurs bénignes des parenchymes ou des revêtements glandulaires constituées par l'hyperplasie simple du tissu épithélial qui tend à s'ordonner en lobules et à s'individualiser du reste de l'organe.

Il existe des rapports évidents entre les processus inflammatoires et les formations adénomateuses : *gastrite* et *polypose* de l'estomac, *cirrhose* et *adénomes multiples* du foie, *néphrite* et *adénome* de rein sont autant

d'exemples qui viennent affirmer ces relations. Dans ces cas les formations adénomateuses sont habituellement nombreuses et multiples.

Mais on trouve aussi chez les sujets jeunes, parfois même chez les enfants, des *adénomes solitaires* dans tel ou tel parenchyme, sans que rien ne révèle la signature d'un processus inflammatoire. Si donc l'inflammation peut favoriser jusqu'à un certain point l'évolution d'un grand nombre d'adénomes, il est certain qu'elle n'existe pas toujours et que souvent l'origine de la tumeur reste inconnue.

Variétés. — On peut, suivant le type histologique, distinguer différentes variétés d'adénome, qui toujours dans leur ensemble, correspondent à une hyperplasie simple, non désordonnée, du tissu glandulaire et aboutissent à une modification de l'ordination normale de la glande.

S'il s'agit d'une *glande acineuse ou tubulée*, comme le sein, on note une augmentation quantitative et des modifications qualitatives des acini ou des tubes glandulaires. Ceux-ci sont plus nombreux, plus petits ou plus volumineux qu'à l'état normal, souvent déformés, aplatis ou dilatés, mais toujours reconnaissables et nettement distincts du stroma. La paroi acineuse ou tubulaire est intacte. L'épithélium glandulaire prolifère, se replie sur lui-même en formant des végétations plus ou moins ramifiées. Les cellules elles-mêmes sont hyperplasiées ; leurs noyaux souvent volumineux ne présentent qu'exceptionnellement des figures d'atypie cellulaire. Les réactions cyto-chimiques du cytoplasme et du noyau diffèrent peu ou pas de celles du tissu normal. De même, les réactions tinctoriales des produits de sécrétion glandulaire restent comparables à celles de la glande saine. Ce sont les *adénomes acineux et tubulés*.

S'il s'agit d'*une glande trabéculée*, comme le foie, on note des modifications de l'orientation normale des éléments de l'organe : désorientation des travées en rayons de roue du parenchyme hépatique, travées irrégulières souvent épaissies avec tendance fréquente au groupement acineux. C'est l'*adénome trabéculé*.

Le stroma, toujours nettement indépendant du tissu épithélial, peut rester normal, ou au contraire, subir diverses modifications qui donnent à la tumeur des aspects et des formes particulières : ce sont les *formes mixtes* comme l'*adéno-fibrome*, fréquent au niveau du sein. Ici le tissu conjonctif forme tantôt une hyperplasie collagène disposée concentriquement autour des acini (*adéno-fibrome péri-canaliculaire*) ; tantôt il pousse des prolongements refoulant l'épithélium dans l'intérieur des acini en formant de véritables végétations (*adéno-fibrome intra-canaliculaire*). L'*adéno-fibro-myome* est une variété de *polypes utérins* constitués par l'association de l'hyperplasie glandulaire à une prolifération fibreuse et musculaire lisse.

L'*adéno-lipome* et l'*adéno-angiome* sont des associations plus rares de l'adénome et d'un état lipomateux ou angiomateux du stroma. Le *cysto-adénome*, caractérisé par une dilatation kystique des acini ou des canaux excréteurs qui peuvent atteindre un volume considérable, se rencontre principalement au niveau du sein.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Variétés suivant le siège. — **Adénome de la peau.** Ce sont les *adénomes sébacés* fréquents à la face et les *adénomes sudoripares* qui semblent plus

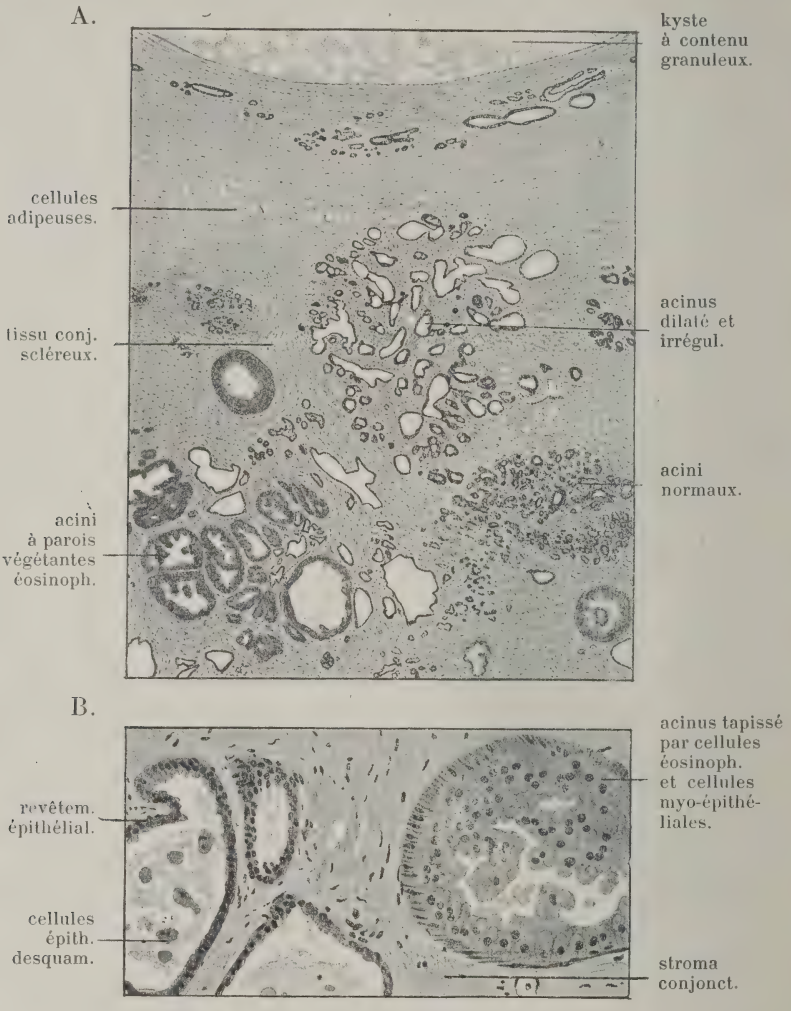


Fig. 11. — *Adénome kystique du sein* (Roussy).

A. On a ici affaire à un type d'aberrations formatives fréquentes, sans aucun caractère cancéreux. Il réunit des malformations galactophores, acineuses, mammaires et sudoripares. L'irrégularité des formations glandulaires permet mal de différencier les acini mammaires des canaux galactophores, seules des colorations électives à l'orcéine feraient retrouver les traces de l'armature élastique de ces derniers. Les grands kystes sudoripares à cellules éosinophiles, revêtus d'un épithélium bourgeonnant, sont par contre facilement identifiés dans l'angle inférieur gauche. (Gr. 25/1.)

Un fort grossissement (B, 180/1) montre bien la différence tinctoriale entre l'adénome mammaire et sudoripare. De plus ce dernier (à droite) est encerclé par une couche de cellules myoépithéliales.

rares. Cependant certains auteurs, Letulle en particulier, tendent à élargir le groupe des tumeurs bénignes d'origine sudoripare et à y rattacher une

grande partie des formations dysembryoplasiques du sein. La signature fréquente de vices de développement dans des glandes mammaires plus ou

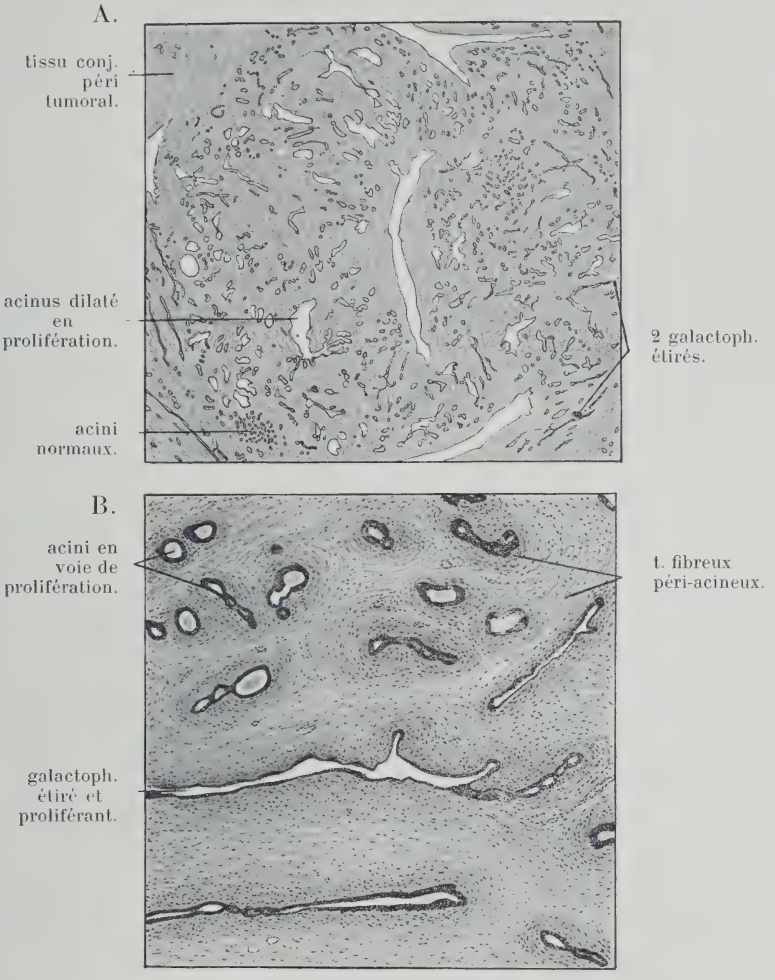


Fig. 12. — *Adéno-fibrome du sein* (Roussy).

En A, vue d'ensemble d'un noyau de la tumeur (Gr. 9/1). Les éléments acineux apparaissent plus nombreux qu'à l'état normal, dilatés, avec multiples invaginations; de larges canaux galactophores plus ou moins irréguliers parsèment la préparation. La graisse du stroma a disparu; les acini sont englobés dans une masse fibreuse tourbillonnante. La tumeur était en totalité encerclée par une gangue conjonctive que l'on aperçoit en haut et à gauche.

A un fort grossissement (B. Gr. : 60/1), on se rend compte de l'aplatissement des néoformations acineuses par la prolifération conjonctive. La limite entre le tissu épithélial et le conjonctif reste nette et tranchée.

moins anormales, la coexistence d'adénomes sudoripares à cellules éosinophiles, sont autant d'arguments en faveur de cette opinion.

Adénome des muqueuses. — Ils existent fréquemment au niveau de

l'estomac, de l'intestin, du gros particulièrement, du rectum, de l'utérus, des fosses nasales. Ordinairement pédiculés, ils constituent les *polypes muqueux*. Enfin les adénomes muqueux sont souvent multiples : *polyadénome* ou *polypose* de l'estomac ou de l'intestin.

Adénome des parenchymes. — Uniques ou multiples, ils se présentent sous deux types principaux, particulièrement nets dans le rein et le foie (surtout dans les cirrhoses) ; ce sont *les adénomes à cellules foncées*, formés d'éléments petits et granuleux et *les adénomes à cellules claires*, formés d'éléments volumineux à protoplasma vacuolaire contenant souvent des lipoïdes. Ces derniers sont appelés *hypernéphromes bénins* lorsqu'ils siègent au niveau du rein.

Les adénomes des glandes salivaires et du *pancréas* sont peu fréquents et ne présentent pas de particularité notable.

L'adénome de la prostate répond à l'hypertrophie prostatique du vieillard.

Les adénomes des glandes endocrines sont très fréquents dans le corps thyroïde, l'hypophyse et les surrénales.

Les adénomes thyroïdiens peuvent être uniques ou multiples. Dans ce cas on a affaire à l'*hyperplasie adénomateuse* qui correspond au goitre.

Suivant la forme et la structure des acini thyroïdiens, on distingue :

a) *L'adénome colloïde* ou à *gros acini* caractérisé par l'irrégularité des vésicules thyroïdiennes plus ou moins riches en substance colloïde ;

b) *L'adénome à petits acini* avec augmentation du nombre des éléments glandulaires (à cellules claires ou sombres) et présence de petites cavités pauvres en substance colloïde.

Les adénomes hypophysaires ne sont souvent qu'une trouvaille d'autopsie. Ils siègent toujours dans le lobe antérieur, glandulaire, de l'organe et sont formés, soit de cellules foncées, (éosinophiles ou basophiles) soit de cellules claires (chromophobes).

Les adénomes de la surrénale très fréquents, siègent presque toujours dans la corticale (*adénome cortical*), exceptionnellement au niveau de la médullaire (*adénome médullaire*). Suivant la nature des cellules qui les composent, on distingue les *adénomes à cellules claires* ou *spongiocytaires*, les *adénomes à cellules foncées* ou *indifférenciées* ou encore (très rarement) les *adénomes pigmentaires* développés aux dépens de la zone réticulo-pigmentaire.

Les adénomes multiples dé la surrénale constituent l'*hyperplasie adénomateuse*.

L'adénome peut se transformer ou évoluer en tumeur maligne ; celle-ci résulte dans la majorité des cas de la prolifération anarchique du tissu glandulaire lui-même, et l'adénome, après être resté longtemps une tumeur bénigne, devient un épithéliome glandulaire (*adéno-épithéliome* du sein, de la prostate). Dans quelques cas, beaucoup plus rares, c'est le tissu conjonctif qui prolifère et forme un sarcome : l'*adéno-sarcome* (sein).

3. — ÉPITHÉLIOMES

On donne le nom d'*épithéliome* à la tumeur maligne des tissus épithéliaux. Suivant la nature de ceux-ci, il faut distinguer :

1° Les épithéliomes des revêtements malpighiens (peau et muqueuses malpighiennes);

2° Les épithéliomes des revêtements cylindro-cubiques ou glandulaires (estomac, intestin, utérus, etc.);

3° Les épithéliomes des parenchymes (rein, foie, etc.).

A. — ÉPITHÉLIOMES DES REVÊTEMENTS MALPIGHIENS

a. — *ÉPITHÉLIOMES DE LA PEAU*

Ils se divisent en deux grandes variétés (Darier) :

L'Épithélioma malpighien spino-cellulaire ou lobulé caractérisé par l'évolution complète de la cellule malpighienne depuis le stade de la cellule basale jusqu'au stade corné. Les amas néoplasiques forment des *lobules* surtout constitués par des cellules malpighiennes pourvues de ponts intercellulaires.

L'Épithélioma malpighien baso-cellulaire ou tubulé caractérisé par le défaut d'évolution de la cellule malpighienne néoplasique qui se divise indéfiniment sans arriver à maturation, conservant ainsi le type de la cellule basale. Les amas néoplasiques forment des travées ou des tubes composés de cellules allongées sans filaments d'union.

Cette forme, fréquente dans les cancers des muqueuses malpighiennes, est rare à l'état de pureté dans les cancers de la peau.

Entre ces deux types principaux, il existe des formes intermédiaires, dans lesquelles l'évolution complète de la cellule malpighienne (kératose mono-cellulaire) n'intéresse que quelques éléments, alors que les cellules voisines restent indifférenciées.

α. — Épithéliome malpighien spino-cellulaire.

La tumeur est formée de travées épithéliales incluses dans les couches du derme, travées composées de cellules analogues à celles de l'épiderme.

Les cellules qui se trouvent immédiatement au contact du tissu conjonctif, c'est-à-dire à la périphérie des travées, sont légèrement basophiles et ne présentent pas de prolongements protoplasmiques extra-cellulaires; elles rappellent les éléments de la couche basale.

Celles qui occupent la partie moyenne de la travée sont pourvues de filaments d'union volumineux, elles rappellent les éléments du corps muqueux de Malpighi. Celles qui en occupent le centre se transforment progressivement en substance cornée. Comme cette substance ne peut être éliminée par desquamation — la travée tout entière se trouvant enchâssée dans le tissu conjonctif du derme — les cellules s'aplatissent réciproquement et s'imbriquent, formant une sphérule que l'on peut comparer à un bulbe d'oignon : c'est la *perle* ou le *globe épidermique*. Il en existe deux variétés :

1° Les globes où la kératinisation se fait comme dans l'épiderme normal, les cellules passant progressivement par les stades de cellules granuleuses (éléidine en grains); de cellules lucides (éléidine en flaques); de cellules

cornées (kératine). Ce sont les *globes kératosiques* très fréquents dans les états précancéreux comme le papillome, les radiodermites. Ils peuvent se rencontrer dans les cancers cutanés.

2° Les globes où la kératinisation se fait comme dans l'épiderme pathologique du psoriasis, de l'eczéma, etc. (*parakératose*) ; les cellules passent directement au stade corné sans l'intermédiaire du stade granuleux, mais

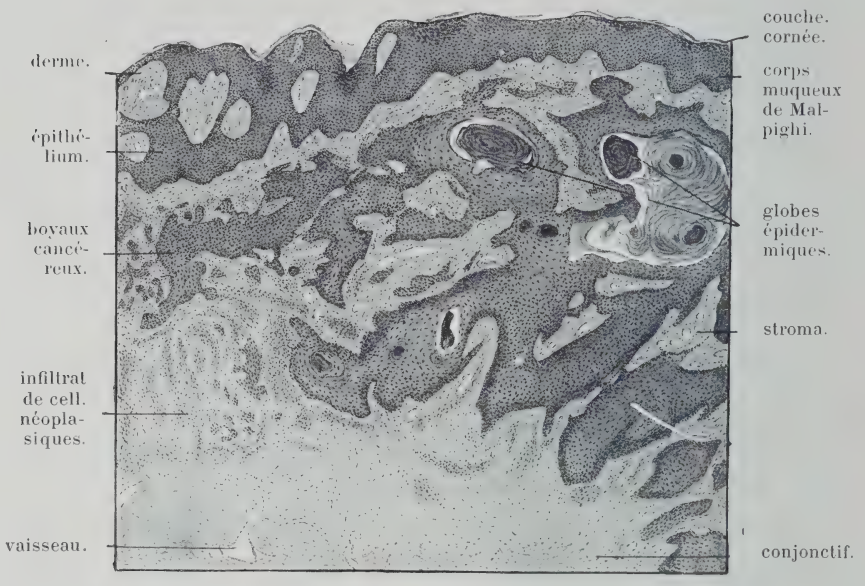


Fig. 13. — *Épithélioma malpighien spino-cellulaire. Gross.* ; 40/1 (Roussy).

Fragment d'un épithélioma cutané prélevé par biopsie.

Sous l'épithélium à revêtement corné, on voit de nombreux boyaux cellulaires sans continuité avec la couche superficielle sur le point examiné, mais de structure analogue. On reconnaît à la périphérie de ces boyaux des cellules rappelant les cellules basales épidermiques, et à leur centre, les cellules du corps muqueux de Malpighi. En de nombreux points, on voit des masses lamellaires plus ou moins arrondies, les « globes cornés ou globes épidermiques ». L'examen de la préparation à un plus fort grossissement montre les atypies cellulaires et les monstruosités signalant l'activité de la tumeur.

en revanche les cellules cornées conservent leur noyau. Ces *globes parakératosiques*, sont de beaucoup les plus fréquents dans les cancers malpighiens (fig. 21).

Caractères de malignité des épithéliomas. — 1° **Monstruosités cellulaires.** — Rares dans certaines tumeurs, elles se retrouvent cependant dans un certain nombre de cancers de ce type. Elles portent :

Sur le noyau qui est augmenté de volume, de forme bourgeonnante avec mitoses normales ou atypiques, non seulement au niveau des cellules de la couche basale périphérique des boyaux néoplasiques, mais encore en pleine travée ; augmentation de volume du nucléole.

Sur le protoplasme : exagération de l'ectoplasme (filaments d'union plus

marqués); inclusions de fragments de noyaux provenant des cellules voisines, ou même inclusions de cellules entières, kératinisées (pseudo-parasites).

Sur le rôle physiologique : la cellule malpighienne cutanée normale joue avant tout un rôle de protection pour l'organisme :

— par les terminaisons nerveuses qui s'y épanouissent, elle est le point

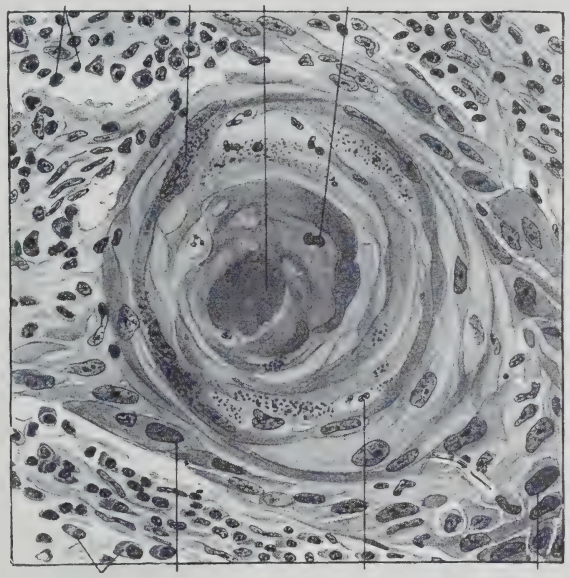


Fig. 14. — *Globe épidermique dans un épithélioma malpighien. Gross. à l'immersion :* 425/1 (Roussy).

Il s'agit d'un point de la préparation précédente, vu à un plus fort grossissement. L'évolution cornée n'est ici qu'au début. A la périphérie, on reconnaît les cellules épithéliales polyédriques, reliées par les ponts inter-cellulaires ou épines de Ranvier, qui donnent un aspect pointillé aux interstices. Les noyaux sont bien colorés, pourvus d'un nucléole net. Mais à mesure qu'on s'approche du centre du globe, les cellules s'aplatissent, deviennent effilées, chevauchent les unes sur les autres; bientôt leur masse protoplasmique devient plus claire; çà et là apparaissent de petites cavités avec, au centre, des masses chromatiques. Ces aspects sont des phénomènes de dyskératose, pris à tort pour des inclusions parasitaires et dus à des malformations nucléaires par fragmentation.

Plus en dedans, les cellules présentent des granulations foncées, les grains d'éléidine qui annoncent la transformation cornée prochaine de la cellule épithéliale. Bientôt, en effet, les cellules s'aplatissent de plus en plus, deviennent claires, presque acidophiles, le noyau disparaît, il ne reste plus qu'un bloc homogène de substance cornée, entouré par des cellules aplaties, disposées en bulbe d'oignon.

de départ des sensations de tact, de chaleur, de douleur qui provoquent les réflexes défensifs;

— par sa transformation superficielle en couche cornée régulière (la corne est une substance particulièrement résistante aux agents physico-chimiques), elle protège l'organisme contre ces agents;

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

— par son engrenage exact avec les cellules voisines, et peut-être aussi par la qualité des liquides intercellulaires sécrétés, elle s'oppose à la pénétration dans le derme des microbes qui pullulent à la surface de la peau, et inversement rend très difficile la diapédèse des leucocytes à travers l'épiderme.

Au contraire, la cellule cancéreuse est sans connexion avec les terminaisons nerveuses et tout tissu cancéreux est par lui-même dépourvu de sensibilité;

— elle est facilement vulnérable par les agents physiques et chimiques (propriété utilisée dans tous les traitements médicaux locaux);

— elle laisse pénétrer les microbes de dehors en dedans, et les leucocytes de dedans en dehors, de telle sorte que la surface d'un cancer de la peau est toujours plus ou moins suintante et purulente.

2° **Envahissement destructif**. — Les travées épithéliomateuses franchissent la basale; elles peuvent non seulement pénétrer le derme et l'hypoderme, mais encore s'enfoncer dans tous les tissus sous-jacents, muscles, os, etc.

Les tissus normaux, au contact d'une tumeur proliférante, ne présentent pas les réactions de défense (les métaplasies), qui existent dans les inflammations au voisinage de l'épine inflammatoire. Ils entrent en cytolyse et fondent en quelque sorte pour laisser place aux cellules cancéreuses intruses. Cette cytolyse est probablement due à la sécrétion de ferments destructeurs du protoplasma (voir Biologie du cancer).

3° **Métastases**. — Les métastases, c'est-à-dire les colonisations à distance des éléments cancéreux dans les divers organes, sont possibles mais plutôt rares dans les épithéliomas cutanés; c'est le principal facteur de leur bénignité relative, peut-être due à la pauvreté des tissus en vaisseaux lymphatiques.

Elles sont, au contraire, de règle dans les épithéliomas des muqueuses malpighiennes où elles se font surtout par les vaisseaux lymphatiques, ici très nombreux, avec prolifération dans les ganglions.

Variétés des épithéliomes malpighiens spino-cellulaires. — La **corne cutanée**, de calibre et de longueur variables, peut, à titre exceptionnel, atteindre le volume et la longueur d'une corne de bélier, dont elle présente l'incurvation.

Elle se développe presque toujours sur une kératose sénile, principalement à la face, sur le cuir chevelu, les organes génitaux externes, les points de frottement : coude, genou, talon. Son développement est très lent (plusieurs années), mais quand elle tombe ou qu'on l'extirpe, elle récidive.

L'épiderme présente, au voisinage de la corne, la structure de la kératose sénile; mais, au lieu de quelques globes épidermiques superficiels, apparaissent d'énormes masses kératosiques agglutinées. Au-dessous, on voit, envahissant le derme, des travées d'épithélioma spino-cellulaire avec perles caractéristiques et quelques monstruosités nucléaires. C'est du cancer, comme le montrent les récidives et même parfois l'évolution infiltrante.

L'**épithélioma papillaire ou végétant** se développe soit sur une kératose

sénile (cas le plus fréquent), soit sur des lésions inflammatoires chroniques (eczéma des blanchisseuses). Le revêtement corné manque quand il naît au niveau des muqueuses malpighiennes.

On le rencontre surtout à la face, sur le dos des mains, au niveau du

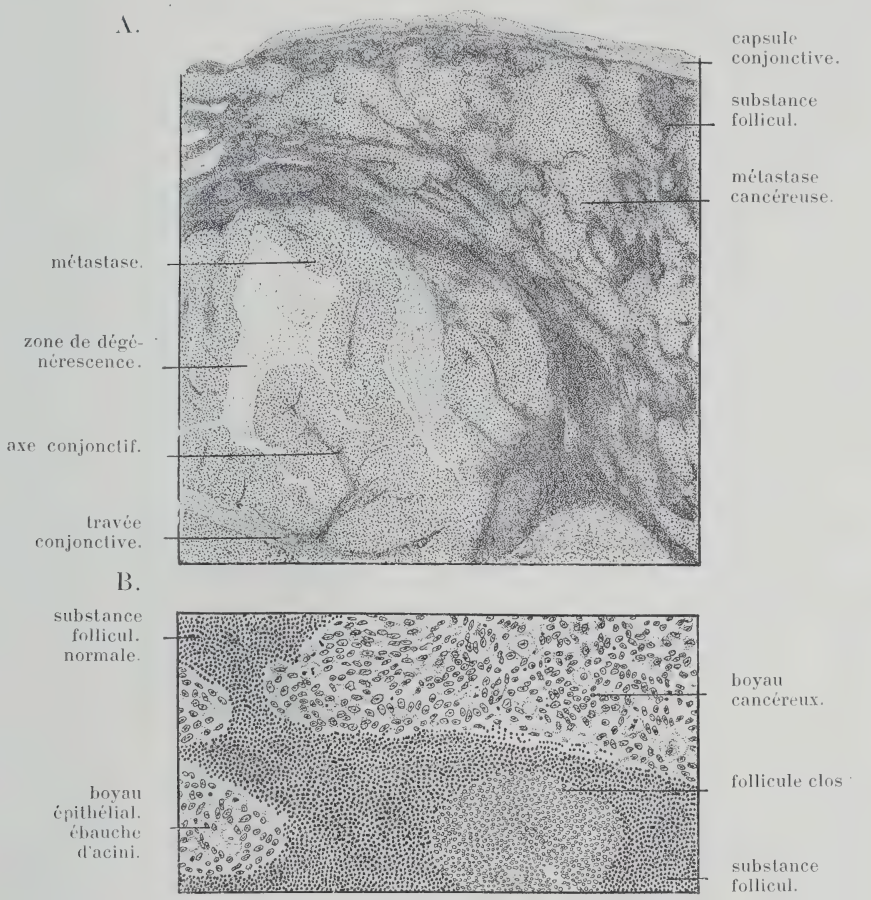


Fig. 15. — *Épithélioma secondaire d'un ganglion* (Roussy).

A, Ganglion de la petite courbure de l'estomac dans un cas d'épithélioma du pylore. C'est à peine si l'on retrouve quelques traces de tissu lymphoïde, toute la surface ganglionnaire est occupée par les amas néoplasiques (Gr. 25/1). — Un fort grossissement, (150/1) (B), montre dans ces cellules toutes les modifications cytologiques des tumeurs malignes : noyaux bourgeonnants, divisions nombreuses souvent atypiques, etc.... L'ordination des cellules est ici anarchique et rien, à part quelques ébauches d'acini, ne rappelle l'organe d'où elles dérivent (épithélioma atypique). Seule leur nature épithéliale est encore reconnaissable.

cou ; mais il peut apparaître, quoique rarement, dans toutes les autres parties de la surface du corps.

Il débute par une élevure verruqueuse qui reste longtemps telle ; puis, presque toujours à la suite de traumatisme, elle s'étale en disque saillant, limité par un rebord relevé en ourlet. Le centre se hérisse de villosités

recouvertes de croûtes cornées, la saillie de la tumeur peut atteindre le volume du poing et même davantage. Les sillons anfractueux laissent suinter un liquide purulent, chargé de débris de corne et même parfois de sang.

Les ganglions lymphatiques sont généralement indemnes et les tissus profonds sont longtemps respectés; toutefois cette variété, plus souvent que la précédente, peut subir une évolution infiltrante.

Au point de vue histologique, l'épithéliome papillaire a la structure du spino-cellulaire, pris comme type dans notre description d'ensemble. Cependant, il n'est pas rare de trouver dans les épithéliomes végétants, à côté des formations perlées nettes et volumineuses, des zones souvent étendues de dyskératoses mono-cellulaires.

Le **cancroïde plongeant ou infiltrant**, est la forme de beaucoup la plus maligne au niveau des muqueuses malpighiennes. Elle est relativement rare à la peau où elle apparaît surtout sur les inflammations chroniques : cicatrices de brûlures, de lupus, radiodermite chronique. Il offre, au début, le même aspect que l'épithélioma végétant. On constate la formation d'une verrue saillante à rebord induré, mais le centre, au lieu d'émettre des végétations villeuses, se creuse d'une ulcération à bords irréguliers, à fond sanieux et hémorragique. L'ulcération repose sur une base indurée, profondément enchâssée dans les tissus sous-jacents.

L'image histologique est la même que dans l'épithélioma végétant, mais les zones dyskératosiques sont plus fréquentes et plus étendues. En outre, les fusées néoplasiques envahissent et détruisent les tissus sous-jacents, muscles, glandes, os. Les lymphatiques sont thrombosés, les ganglions envahis par les cellules cancéreuses. C'est un des cancers cutanés les plus malins.

β. — Épithéliome malpighien baso-cellulaire.

L'épithélioma baso-cellulaire est formé de travées néoplasiques en forme de tubes et constituées par des cellules du type basal (cellules ovalaires ou fusiformes, sans épines).

Il apparaît ordinairement chez le vieillard, au niveau de la *crasse sénile*. Mais tandis que dans la simple *kératose sénile*, les éléments les plus superficiels subissent l'évolution cornée et que les éléments des couches moyennes présentent encore quelques rudiments d'épines cellulaires, dans l'épithélioma baso-cellulaire, au contraire, il n'y a plus du tout d'évolution cornée. Au centre des plus grosses travées, les cellules trop éloignées des apports nourriciers fournis par les vaisseaux du stroma peuvent dégénérer (pycnose du noyau, acidophilie du protoplasma), mais cette dégénérescence ne présente pas les réactions histochimiques de la kératose. Les cellules conservent le type des cellules basales et sont, par conséquent, dépourvues de prolongements inter-cellulaires. De plus, ces cellules, pressées les unes contre les autres, s'allongent souvent démesurément et, par pression mécanique, arrivent à simuler des cellules conjonctives fusiformes.

Aussi l'erreur de diagnostic entre un épithélioma baso-cellulaire (t. épithéliale) et un sarcome (t. conjonctive) est-elle souvent faite. Pour l'éviter

on se rappellera que les travées néoplasiques de l'épithéliome sont toujours distinctes du stroma conjonctif et que les cellules n'entrent jamais en contact direct avec les cavités sanguines, comme c'est le cas dans les tumeurs conjonctives malignes.

Les caractères de malignité des épithéliomes baso-cellulaires sont les mêmes que ceux des épithéliomas spino-cellulaires. Les monstruosités cellulaires sont

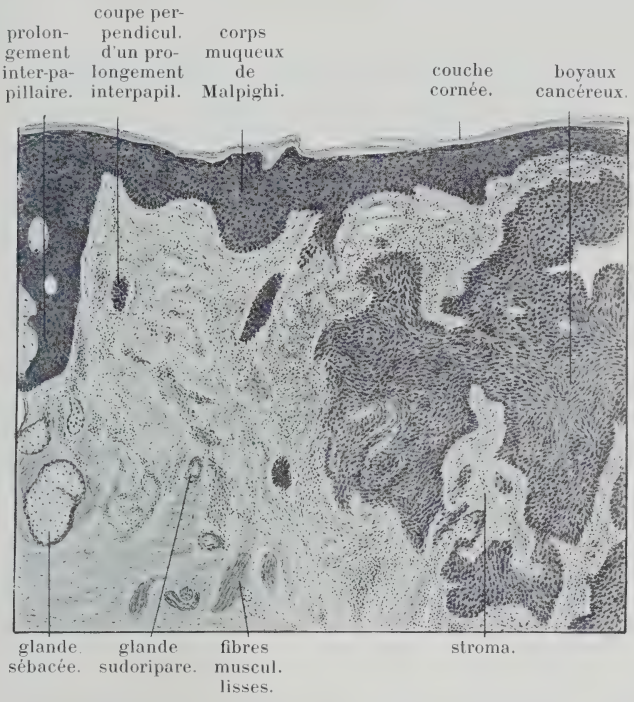


Fig. 16. — *Épithélioma baso-cellulaire de la peau. Faible gross. :* 50/1 (Roussy).

Cancroïde de la joue, appelé encore Épithélioma plan cicatriciel. — Biopsie.

Cet épithélioma s'oppose nettement à la forme précédente par l'absence de tout globe corné et la nature des cellules qui constituent les tubes néoplasiques : uniformité des éléments dont le protoplasma présente la même affinité tinctoriale, à la périphérie et au centre des traînées néoplasiques et dont l'aspect est celui des cellules de la couche basale de l'épithélium.

L'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané par les boyaux néoformés signale la nature maligne de la lésion.

moins accentuées dans les baso-cellulaires ; mais, sur une préparation de quelque étendue, on peut toujours en déceler quelques-unes. L'envahissement destructif varie avec la variété anatomo-clinique considérée, mais il est peut-être encore plus prononcé que dans l'épithélioma spino-cellulaire. Les métastases ganglionnaires ou viscérales n'existent pas.

Variétés des épithéliomes malpighiens baso-cellulaires. — **L'épithéliome plan cicatriciel** se développe, le plus souvent, sur une plaque de crasse sénile et siège ordinairement à la face. Au début, la crasse se recouvre de croûtes épaisses, qui desquament et se renouvellent sans

cesse, puis finissent par faire place à une petite ulcération, dont les bords ne font point de saillie (*épithéliome plan*).

Cette ulcération tend, en certains points de sa périphérie, à l'extension superficielle en peau saine voisine ; en d'autres points, elle tend, au contraire, à la cicatrisation spontanée, laissant derrière elle une cicatrice déprimée, atrophique. La zone cicatricielle est généralement bordée par un chapelet de petites élevures grisâtres que l'on compare à des perles (Darier).

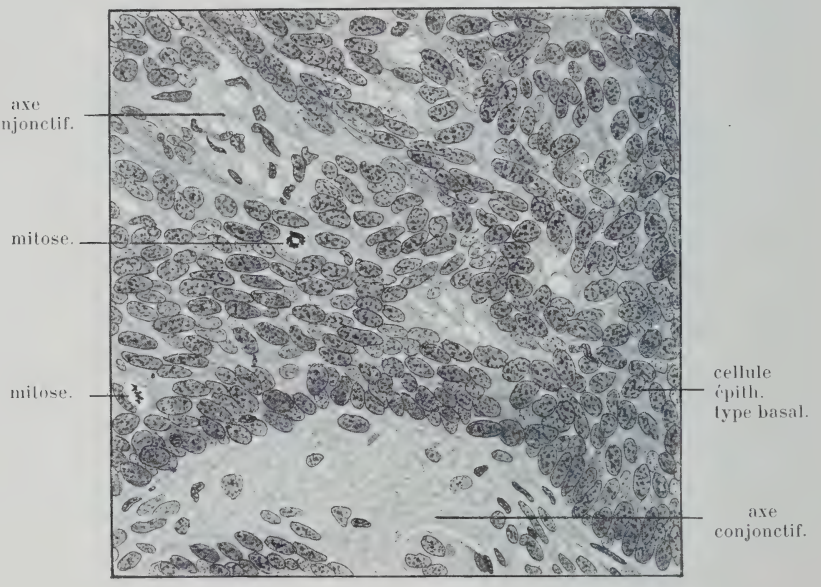


Fig. 17. — *Épithélioma baso-cellulaire de la peau. Fort gross. :* 450/1 (Roussy).

Même préparation que la figure précédente.

En bas, les cellules dont on voit mal les limites sont rangées régulièrement; leurs noyaux assez volumineux sont disposés en palissade. Plus haut, elles sont disposées sans ordre ; les noyaux sont arrondis ovalaires ou même fusiformes, fréquemment monstrueux. On ne retrouve pas la forme cellulaire polygonale du corps muqueux de Malpighi, absence de ponts protoplasmiques entre les éléments; enfin présence de fréquentes mitoses, souvent atypiques, signalant avec les formes nucléaires monstrueuses la malignité de la tumeur.

Il ne faut pas confondre ces perles macroscopiques avec les perles histologiques ou globes cornés, qui font précisément défaut dans cette variété de cancer, puisque c'est un épithélioma baso-cellulaire.

Cet épithélioma plan cicatriciel, très rebelle à la thérapeutique, a une évolution serpigineuse qui peut durer jusqu'à 20 et 30 ans ; il finit par creuser en profondeur et envahir les muscles et les os.

Il est formé histologiquement d'épaisses travées de cellules atypiques, avec stroma grêle au centre de l'ulcération ; de travées grêles avec stroma fibreux très dense à la périphérie dans les zones cicatricielles.

L'**ulcus rodens** est la forme la plus fréquente et la plus bénigne des cancers de la peau ; il se développe toujours sur des sujets âgés, le plus sou-

vent sur des crasses séniles et siège, habituellement, à la face et au cou.

Il se présente comme une ulcération à base un peu indurée, souvent entourée d'un bourrelet, mais sans perles macroscopiques. L'ulcération peut durer des années sans s'accroître notablement, mais abandonnée à elle-même, elle finit presque toujours à la longue par s'étendre en superficie et profondeur. Cette variété peut même se transformer en variété infiltrante à évolution maligne rapide, qu'une action thérapeutique préventive peut permettre d'éviter.

Au point de vue histologique, c'est un épithélioma baso-cellulaire à travées très grêles et à stroma scléreux très abondant. Les cellules néoplasiques sont souvent étirées, de manière à simuler des éléments conjonctifs.

L'**épithéliome térébrant** (forme infiltrante et mutilante) est la forme de beaucoup la plus maligne de tous ces cancers de la peau.

Elle est le plus souvent l'aboutissant d'une des deux variétés précédentes non soignée, mais elle peut apparaître d'emblée sans que l'on puisse, actuellement, en définir les causes déterminantes ; son évolution est alors rapide (Darier).

L'épithéliome térébrant est caractérisé par une ulcération qui progresse lentement en surface, mais creuse, par contre, rapidement en profondeur ; muscles, os, sont rapidement envahis et détruits. C'est dans cette variété que l'on voit parfois les extraordinaires mutilations de la face, dont nous donnons plus loin un exemple personnel (fig. 85 ; p. 565).

Au microscope il offre rarement l'image histologique d'un épithélioma baso-cellulaire pur et présente presque toujours des zones étendues de kératose mono-cellulaire, de nombreuses formes de divisions et de multiples monstruosités cellulaires.

Les diverses variétés de cancer de la peau que nous venons de décrire peuvent évoluer l'une dans l'autre. C'est ainsi que l'on voit un épithélioma papillaire devenir un cancroïde plongeant, un ulcus rodens aboutir à un épithélioma térébrant.

Le **Cylindrome** est une variété un peu particulière de l'épithélioma malpighien. Il est caractérisé essentiellement par la présence, au sein des masses néoplasiques, de cavités vides ou remplies d'une substance d'aspect mucoïde ; ce sont les *corps oviformes* de Malassez qui donnent à la tumeur son aspect particulier. La nature de ces tumeurs a été longtemps discutée ; on considère généralement aujourd'hui le cylindrome comme un épithélioma baso-cellulaire remanié par un processus de dégénérescence particulière.

Son siège d'élection est la région céphalique (orbite, maxillaires, région parotidienne, cuir chevelu, etc.) ; exceptionnellement, il se rencontre au niveau de la vulve ou de la région sacrée. Son volume est assez réduit, ne dépassant que très rarement la taille du poing. Sa surface extérieure est tantôt lisse et régulière, tantôt irrégulière, bosselée. Les téguments qui recouvrent la tumeur sont, le plus souvent, abondamment vascularisés et parcourus par un réseau bleuâtre ; l'ulcération superficielle est exceptionnelle. L'évolution du cylindrome est extrêmement lente ; il s'accroît peu à peu, mais n'envahit pas les tissus avoisinants et ne fait jamais de métas-

tases. En somme, cette tumeur se comporte généralement comme une tumeur bénigne.

A la coupe, on peut observer deux aspects différents, suivant que l'on a affaire à une tumeur petite, jeune, ou, au contraire, à une tumeur ancienne, volumineuse, datant de plusieurs années. Tandis que, dans le premier cas,

Fig. 18. — *Cylindrome de l'angle externe de l'œil* (Roussy).

La tumeur n'est autre qu'un épithélioma d'architecture baso-cellulaire, mais comportant des globes épidermiques ébauchés. Son origine malpighienne n'est pas contestable. Son action sur le tissu conjonctivo-vasculaire par contre est particulière et provoque la formation de ces plages amorphes qui correspondent aux axes conjonctifs dégénérés. Dans le cas présent, tumeur très jeune; on saisit nettement le mode de formation de ces corps oviformes. Sur des tumeurs plus anciennes l'activité de la tumeur est ralentie par une transformation hyaline du stroma qui encercle les amas néoplasiques et provoque souvent alors leur dégénérescence (Gr. 25/1).

on constate une masse souvent mal limitée, gris blanchâtre, de consistance assez ferme, dans le second, par contre, la tumeur est généralement cerclée par une coque fibreuse et même divisée par des cloisons fibro-hyalines secondaires. Les zones ramollies, d'aspect gélatineux, sont fréquentes dans ce cas.

Au microscope, la masse néoplasique est constituée par un bourgeonne-

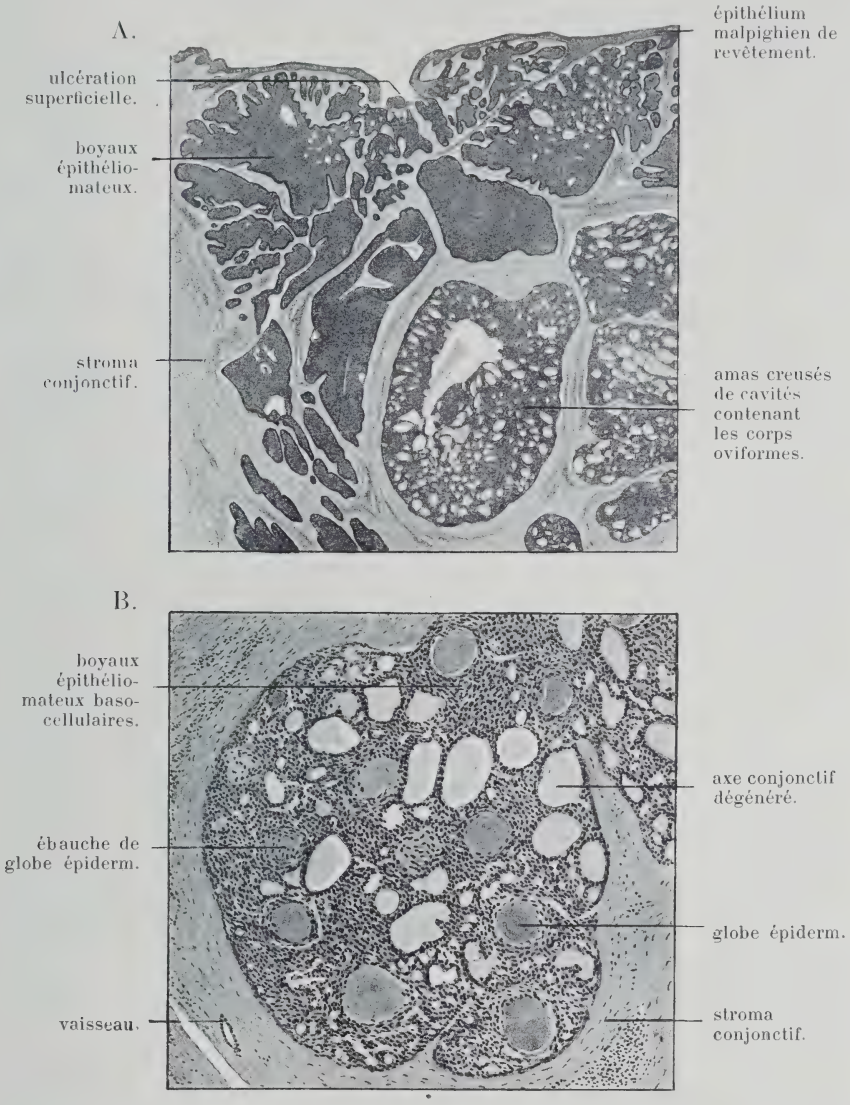


Fig. 19. — *Cylindrome (région temporo-pariétale).*
Aspect général (A. Gr. 10/1) *et détails cellulaires* (B. Gr. 50/1) (Roussy).

Tumeur de la taille d'une mandarine évoluant depuis 7 ans, chez une femme de 71 ans. La tranche de section montrait une série de petites logettes laissant sourdre par la pression des corps oviformes.

Un lobule de la tumeur se montre formé (fig. B) d'une masse compacte d'éléments cellulaires rappelant la morphologie de l'épithélioma baso-cellulaire. Cette masse présente des cavités contenant une substance granuleuse et où l'on retrouve souvent quelques cellules conjonctives et parfois même un capillaire surtout dans les tumeurs jeunes. On note de plus des masses pleines d'aspect tourbillonnant, véritables globes épidermiques, à des stades divers d'évolution. En somme, épithélioma malpighien de forme intermédiaire dans lequel la dégénérescence du stroma conjonctivo-vasculaire réalise l'aspect cylindromateux.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

ment épithéliomateux, dont l'activité cellulaire est en fonction inverse de l'âge de la tumeur et de l'importance de la gangue scléreuse périphérique.

Dans les *cylindromes très jeunes*, les bords des amas épithéliomateux principaux sont hérissés de bourgeons néoplasiques qui s'insinuent dans le tissu conjonctif, le dissociant plus ou moins finement. Au contact de ces points d'expansion de la tumeur débute la dégénérescence du tissu conjonctif.

Dans l'épaisseur des masses épithéliomateuses, on constate l'existence des corps oviformes, cavités de forme variable, contenant une substance amorphe, mucoïde, qui possède des affinités tinctoriales métachromatiques. Ces corps oviformes contiennent parfois un capillaire dont on peut, dans quelques cas heureux, saisir les connexions intimes avec le tissu conjonctif dans lequel se développe la tumeur.

Ces zones dégénérées ne sont, en quelque sorte, que la séparation suivie de dégénérescence, d'ilots conjonctifs isolés par l'extension du néoplasme (Leroux).

Le *cylindrome ancien* présente un aspect qui semble à première vue très différent de celui du cylindrome jeune. Le tissu conjonctif a subi une dégénérescence hyaline. La masse néoplasique est encapsulée dans des bandes fibreuses souvent épaisses ; elle est cloisonnée à l'intérieur par un réseau hyalin plus ou moins serré. De la sorte, le tissu épithéliomateux peut se trouver réduit à son expression la plus simple et l'on ne voit plus parfois que deux ou trois minces rangées épithéliales limiter de vastes plages anhistes (corps oviformes).

La dégénérescence initiale des axes conjonctifs intra-néoplasiques provoque à son tour des remaniements structuraux secondaires (Leroux) ; les bourgeons les plus éloignés du tissu conjonctif encore vasculaire dégénèrent à leur tour. Ainsi peuvent naître secondairement de nouvelles cavités par désintégration du tissu tumoral lui-même.

En somme, le terme de *cylindrome* ne s'applique pas à une tumeur spéciale, mais bien à un aspect architectural revêtu par une tumeur épithéliale, dont le stroma conjonctif subit une dégénérescence mucoïde pouvant entraîner secondairement la désintégration des boyaux épithéliaux. A ce titre on peut le rapprocher des épithéliomas colloïdes du sein ou du tube digestif, qui seront étudiés plus loin.

Il y a lieu de noter, d'ailleurs, que l'*aspect cylindromateux* peut se rencontrer dans les tumeurs les plus diverses, d'une façon plus discrète et plus partielle, il est vrai, que dans les épithéliomas nævïques ou baso-cellulaires de la face qui ont servi ici de type de description du cylindrome.

γ. — Formes intermédiaires des épithéliomas malpighiens.

Au point de vue histologique, la délimitation entre les épithéliomas spino-cellulaires et les épithéliomas baso-cellulaires, si facile dans les cas tranchés, peut être parfois difficile. Les dyskératoses mono- ou pluricellulaires, l'ordination concentrique de quelques cellules constituant l'ébauche d'un globe épidermique sont fréquemment rencontrées dans des

tumeurs à cellules basales. Ce ne sont pas des épithéliomas spino-cellulaires, ni des baso-cellulaires purs mais bien un type spécial que nous ran-

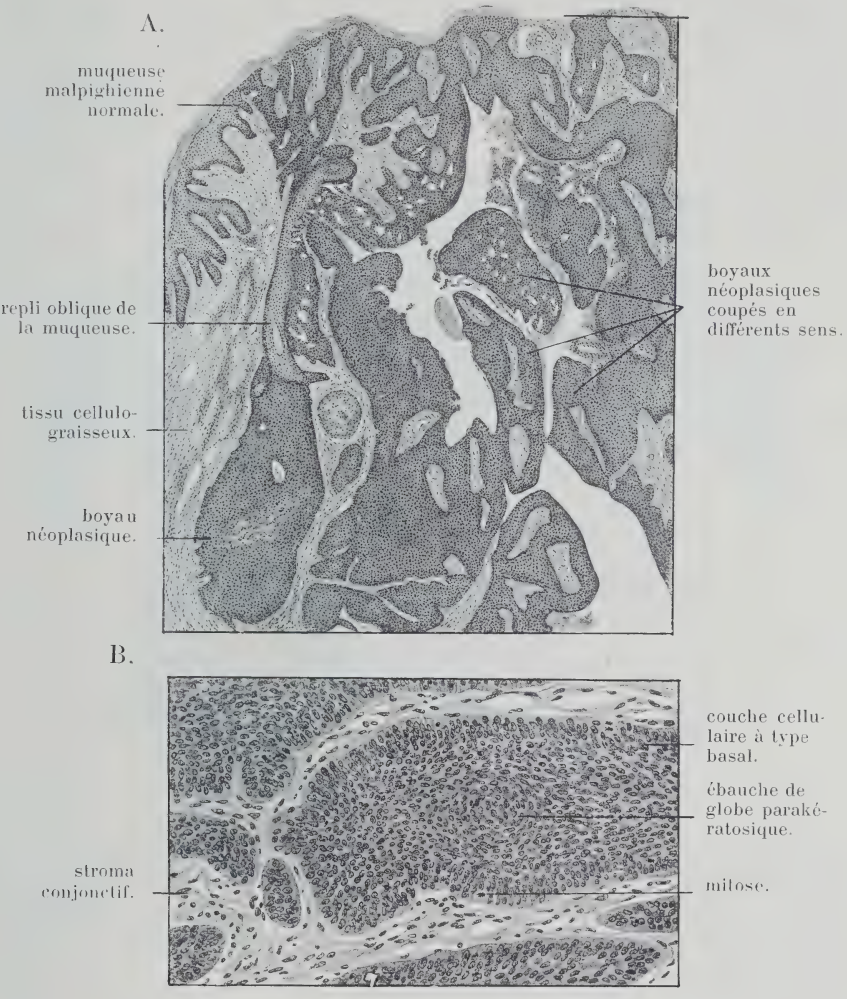


Fig. 20. — *Épithélioma malpighien de la muqueuse anale. Forme intermédiaire* (Roussy).

La figure A montre l'ensemble de la tumeur dont l'architecture rappelle celle d'un épithélioma baso-cellulaire (Gr. : 20/1). Cependant, à un plus fort grossissement (170/1) (fig. B), on distingue nettement la différence entre l'ordination assez régulière en palissade des cellules périphériques et le bouleversement des cellules centrales. Celles-ci, au centre de la figure, amorcent l'enroulement du globe épidermique, ici à peine ébauché, mais déjà suffisant pour justifier la place donnée à cette forme d'épithélioma qui se rapproche à la fois du spino et du baso-cellulaire.

geons dans le groupe des *formes intermédiaires*. Celles-ci, fréquentes dans la peau, se rencontreront surtout au niveau des muqueuses malpighiennes, en particulier au niveau du col de l'utérus.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

b. – *ÉPITHÉLIOMA DES MUQUEUSES MALPIGHIENNES*

Les muqueuses malpighiennes sont celles qui servent de revêtement à la cavité buccale, à l'œsophage, à l'anus, à la vulve, au vagin et à la portion vaginale du col de l'utérus, au gland. Leur structure est très sensiblement analogue à celle du revêtement cutané ; elle s'en différencie, cependant, par certains caractères. La muqueuse malpighienne présente,

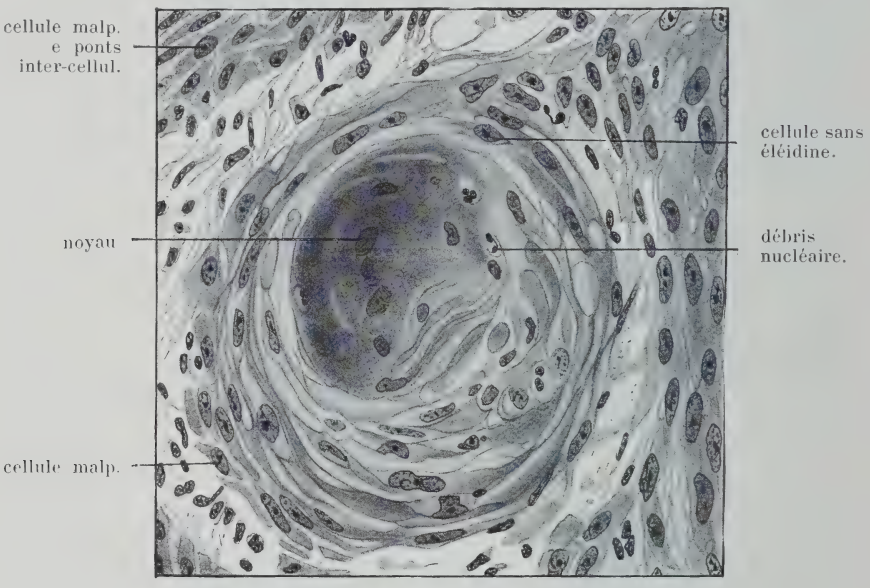


Fig. 21. — *Globe épidermique parakératosique dans un épithélioma de la peau. Gross. :* 450/1 (Roussy).

On rencontre fréquemment dans certains épithéliomas d'origine malpighienne une simple tendance à l'ordination concentrique des cellules, qui permet de ranger ces tumeurs dans les formes intermédiaires entre les spino-cellulaires et les baso-cellulaires. Ces enroulements cellulaires se distinguent du globe kératosique par la persistance des noyaux cellulaires au sein de la masse centrale. Phénomène analogue à ce qui se passe dans la parakératose de la peau (psoriasis) ou des muqueuses malpighiennes (leucoplasie) d'où son nom de *globe parakératosique.*

comme l'épithélium cutané, un derme ou chorion et un épithélium de revêtement. Celui-ci comprend, comme dans la peau, une couche de cellules basales et un corps muqueux de Malpighi formé de cellules cubiques à prolongements inter-cellulaires. Ces cellules du corps de Malpighi s'aplatissent légèrement en surface où elles sont constamment lubréfiées par les liquides sécrétés par les glandes muqueuses. Contrairement donc à la peau, la couche de cellules à éléidine (couche granuleuse) et la couche cornée manquent ici.

Mais, à l'état pathologique, au cours de l'inflammation ou à la suite d'irritation mécanique, la muqueuse malpighienne peut subir une kératinisation marquée par l'apparition d'une couche granuleuse (cellules à éléi-

dine) et des cellules cornées qui souvent conservent leurs noyaux (*parakératose*). Cette épidermisation muqueuse correspond, en clinique, à la *leucoplasie*.

On comprend donc que les épithéliomas développés aux dépens des muqueuses malpighiennes présentent, au point de vue anatomique, des types très analogues à ceux des revêtements cutanés.

Le **cancer de la langue** et celui du **col de l'utérus** sont parmi les épithéliomes muqueux les plus fréquents.

L'*aspect macroscopique* permet d'en décrire différentes formes objectives :

1° *Une forme végétante*, caractérisée par des proliférations papillaires

Fig. 22. — *Épithélioma du col de l'utérus. Forme végétante.*
(Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique).

nombreuses, saignantes et suintantes, reposant sur une base indurée.

2° *Une forme ulcéreuse*, à bord irrégulier, déchiqueté, à fond sanieux, sécrétant un liquide fétide, souvent hémorragique.

3° *Une forme infiltrée*, superficielle ou profonde, formant un nodule ou un placard induré qui, à un moment donné, aboutit à la surface et s'ulcère.

Les *variétés histologiques* sont les mêmes que celles décrites pour les épithéliomas cutanés.

L'*épithélioma spino-cellulaire ou lobulé* est le type le plus fréquent, au niveau de la langue. Les ponts inter-cellulaires y sont beaucoup parfois plus marqués que dans les cancers de la peau. L'envahissement destructif y est beaucoup plus précoce et rapide et se traduit par une infiltration profonde de la langue et du plancher de la bouche.

Contrairement aux cancers de la peau, où elles sont exceptionnelles, les *métastases* sont ici la règle ; elles se font presque exclusivement par les voies lymphatiques et intéressent, avant tout, les ganglions sous-angulo-maxillaires et carotidiens.

L'*épithélioma baso-cellulaire ou tubulé* des muqueuses diffère peu de

celui de la peau; les monstruosités cellulaires (noyaux bourgeonnants et mitoses irrégulières) y sont beaucoup plus abondantes.

La *forme intermédiaire* (ou dyskératosique) est la forme la plus fréquemment rencontrée au niveau de la muqueuse buccale et du col de l'utérus.

C'est dans les cancers dyskératosiques de la langue qu'on a décrit les plus beaux exemples de pseudoparasites par monstruosités archoplasmiques (irrégularité, sphères attractives) ou par kératose unicellulaire monstrueuse avec inclusion des cellules kératinisées dans les cellules voisines.

Le plus souvent, les cancers de la cavité buccale ont une structure composite; si l'on fait des coupes étendues des diverses parties d'une tumeur volumineuse, on est frappé de voir qu'à côté de zones riches en globes cornés existent des plages composées de cellules non différenciées, ou encore des travées épithéliales où pullulent les figures de dyskératose et les formes de transition.

c. — *TUMEURS DES MUQUEUSES VOISINES DES MALPIGHIENNES PAR LEUR STRUCTURE ET LEURS RÉACTIONS PATHOLOGIQUES*

Tumeurs des muqueuses urinaires.

Les **calices** et le **bassinet** du rein sont tapissés par un épithélium prismatique stratifié, épais, dont les couches superficielles ne présentent pas l'aplatissement que l'on observe dans les muqueuses malpighiennes typiques. Les cellules ne sont pas unies entre elles par des prolongements apparents.

Cet épithélium prismatique donne naissance à des *épithéliomes végétants* qui peuvent oblitérer la lumière du bassinet, pénétrer et infiltrer le parenchyme rénal et se comporter comme les cancers du rein les plus malins. Les cellules qui forment la tumeur deviennent polygonales et rappellent la structure des éléments du corps muqueux des muqueuses malpighiennes vraies. Elles présentent des figures de dyskératose et forment souvent des globes épidermiques. Ce sont les *épithéliomas malpighiens du bassinet.*

L'épithélium normal de la **vessie** est constitué par un épithélium pavimenteux stratifié, mais la couche superficielle est formée d'une assise de grosses cellules aplaties multinucléées.

On trouve dans la vessie des *papillomes* à végétations très finement ramifiées dont le revêtement conserve le type vésical; avec présence fréquente de filaments d'union entre les cellules. Les papillomes enlevés chirurgicalement récidivent souvent, et il existe tous les intermédiaires entre ces tumeurs bénignes et les épithéliomes.

L'épithéliome de la vessie revêt habituellement un aspect tubulé, identique par sa structure à l'épithélioma baso-cellulaire des revêtements malpighiens vrais. Il peut présenter des formes cellulaires dyskératosiques, et même donner naissance à des formations concentriques rappelant très exactement la structure des globes épidermiques. Au point de vue histo-physiologique, la kératine de ces globes paraît quelque peu différer de la

kératine vraie en travée. En tout cas on ne trouve jamais de substances analogues à l'éléidine.

L'**urètre** présente, à l'état normal, le même revêtement épithélial que les voies urinaires supérieures, mais dans l'inflammation chronique (rétrécissement) les couches superficielles s'aplatissent et se kératinisent ; on assiste à une transformation malpighienne cornée par métaplasie comme dans la leucoplasie des muqueuses malpighiennes.

Les *épithéliomes de l'urètre* se développent presque toujours sur des rétrécissements anciens, et présentent la structure des épithéliomes malpighiens vrais ; rarement baso-cellulaires purs, ils revêtent ordinairement le type intermédiaire, parfois celui à globes épidermiques. Dans ces deux dernières formes on peut mettre en évidence des épines inter-cellulaires souvent très nettes.

Tumeurs des muqueuses respiratoires.

A l'état normal le **larynx** est tapissé par un épithélium cylindrique stratifié dont les cellules superficielles sont munies de cils vibratiles, sauf au niveau de la corde vocale inférieure tapissée par une muqueuse malpighienne.

A l'état pathologique, dans les inflammations chroniques, l'épithélium cylindrique peut s'aplatir, perdre ses cils et se rapprocher plus ou moins de l'épithélium malpighien (métaplasie inflammatoire).

Dans les tumeurs du larynx, *papillomes et épithéliomes*, il faut distinguer :

1° Les tumeurs de la corde vocale inférieure, tumeurs réellement malpighiennes ;

2° Les tumeurs malpighiennes développées sur l'épithélium cylindrique métaplasié des autres parties du larynx.

Les premières sont plus fréquentes et peuvent donner naissance aux épithéliomes spino-cellulaires à globes épidermiques, les plus beaux qu'on puisse voir. Mais les tumeurs nées en d'autres régions du larynx peuvent s'en rapprocher beaucoup par leur structure.

La **trachée et les bronches** à l'état normal sont tapissées par une muqueuse cylindrique, de même structure que la portion respiratoire du larynx. Dans les inflammations chroniques, comme les bronchectasies anciennes, apparaissent un aplatissement et une stratification

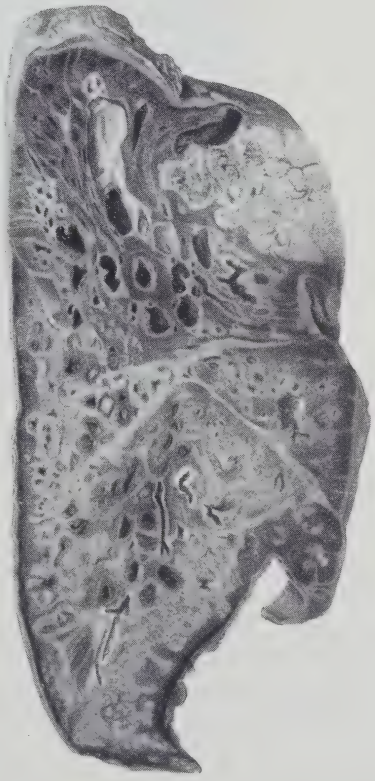


Fig. 25. — *Épithélioma primitif du poumon. Type malpighien.* (*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique*).

avec structure malpighienne de la muqueuse. Les tumeurs qui naissent aux dépens de ce revêtement métaplasié sont des épithéliomes végétants avec figures de dyskératose, et même globes épidermiques.

Il est impossible le plus souvent de savoir si un cancer du poumon a eu pour point de départ les petites bronches ou les alvéoles, tapissées à l'état normal par une seule assise de cellules épithéliales très aplaties.

Dans le cancer primitif du **poumon**, la *forme malpighienne* avec figures de dyskératose et globes épidermiques est de beaucoup la plus fréquente.

B. — ÉPITHÉLIOMES DES REVÊTEMENTS CYLINDRIQUES OU GLANDULAIRES

Ce sont les néoformations épithéliales malignes développées aux dépens des muqueuses à revêtement cylindro-cubique. On sait que ces muqueuses

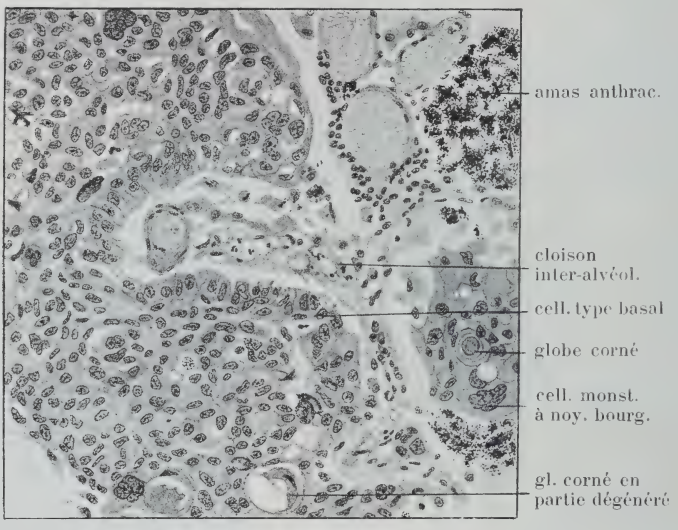


Fig. 24. — *Épithélioma malpighien du poumon. Gross. :* 250/1 (Roussy).

Il s'agit d'un cancer primitif du poumon chez un homme de 54 ans, cancer associé à une tuberculose cavitaire.

Les revêtements bronchiques ou alvéolaires ont subi une métaplasie du fait de l'inflammation chronique et ont pris le type malpighien. On reconnaît, en bordure de l'axe conjonctif centrant la figure, une première assise cellulaire disposée en palissade et assez comparable à la couche basale de l'épithélium malpighien; elle est recouverte par une série de cellules polygonales à caractère nettement malpighien. Ces dernières, en plusieurs points, se disposent concentriquement et constituent de véritables globes épidermiques dont le centre apparaît plus ou moins amorphe.

Tumeur à type nettement malpighien, mais dont l'origine bronchique ou alvéolaire ne peut pas être précisée. L'existence d'un épithélioma de ce genre, chez un tuberculeux pulmonaire chronique, mérite d'être soulignée étant donné l'intérêt qui se rattache à la question de l'association de la tuberculose et du cancer.

sont du type glandulaire et qu'elles envoient dans la profondeur du chorion des dépressions glandulaires dont l'épithélium n'est qu'une modification de celui de revêtement des conduits. Les épithéliomes de ces revêtements

reproduisent donc, d'une façon plus ou moins typique, l'aspect cylindrique et glandulaire. Leur origine exacte est difficile à préciser et l'on ne sait s'ils partent de l'épithélium de revêtement muqueux ou de celui des cryptes glandulaires; c'est pourquoi nous les désignons indifféremment sous le nom d'*épithélioma cylindrique ou glandulaire.*

On rencontrera ces tumeurs au niveau du tube digestif (du cardia à

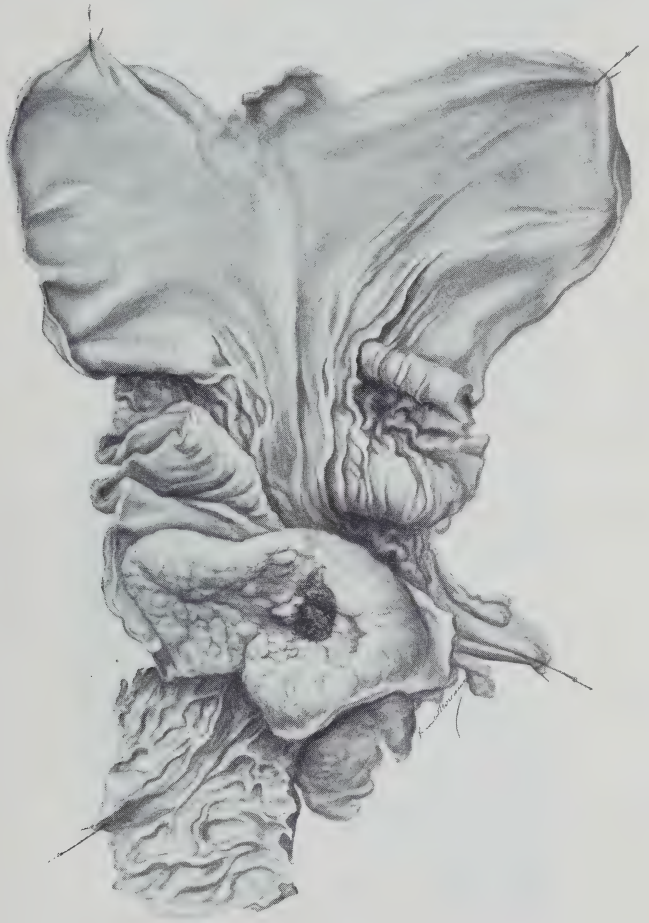


Fig. 25. — *Épithélioma cylindrique prépylorique de la petite courbure de l'estomac (Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique).*

l'anus), de l'utérus (corps et portion endo-cervicale du col), dans les voies biliaires (vésicule, canaux excréteurs, cholédoque et canaux biliaires intra-hépatiques) ; enfin au niveau des fosses nasales, du larynx, de la trachée et des bronches ainsi que dans les canaux excréteurs des diverses glandes (salivaires, pancréas, etc.).

Dans la description qui suit, nous étudierons comme type d'épithélioma cylindrique celui de la muqueuse digestive, en ayant en vue surtout celui de l'estomac.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Au point de vue macroscopique, il se présente sous trois aspects principaux : *ulcéreux*, *végétant* et *interstitiel*, avec des modalités variables suivant l'organe intéressé.

Au microscope, la structure est différente suivant qu'on étudie des épi-

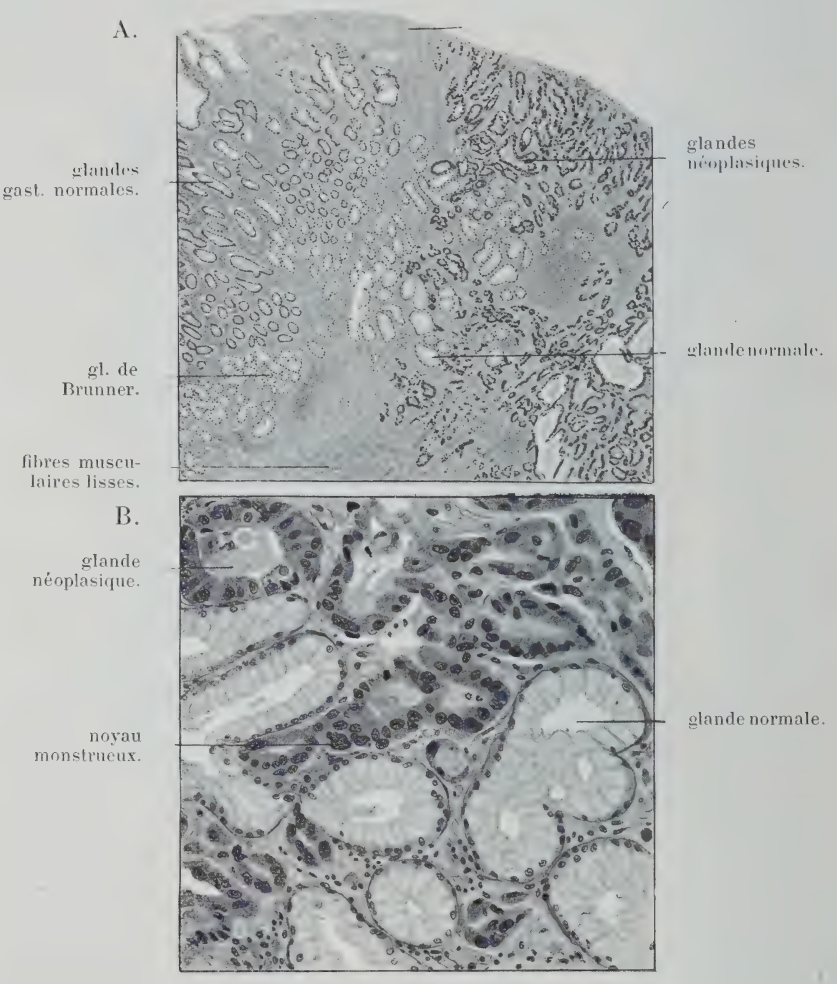


Fig. 26. — *Épithélioma cylindrique du pylore* (Roussy).

Le point est pris à la limite entre la zone saine et la zone néoplasique. Les éléments tumoraux ont gardé le type glandulaire, mais l'architecture générale, les affinités tinctoriales et la morphologie cellulaire sont considérablement bouleversées (B. Gr. 220/1). On voit d'autre part, à un faible grossissement (A, gr. 14/1), l'envahissement des couches profondes musculaires par les boyaux néoplasiques.

théliomas muqueux jeunes ou anciens et l'on peut, pour la commodité de la description, décrire les deux formes suivantes, entre lesquelles il y aura tous les intermédiaires.

La *forme glandulaire* est caractérisée histologiquement par la prolifera-

tion de la muqueuse qui pénètre régulièrement et profondément dans les couches sous-jacentes sous forme de boyaux pleins ou de tubes pourvus

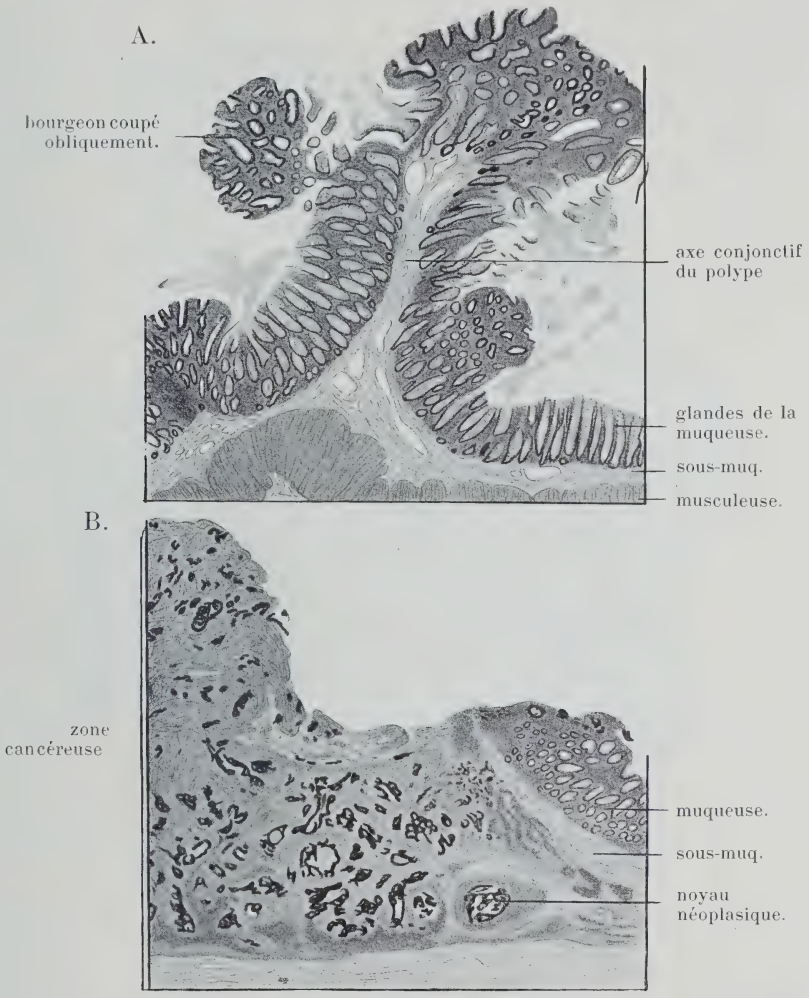


Fig. 27. — *Polypose et épithélioma du rectum* (Roussy).

Le centre de la figure A est occupé par un axe conjonctif recouvert par l'épithélium glandulaire. De chaque côté on aperçoit d'autres replis latéraux coupés obliquement ou tangentiellement. La prolifération est purement bénigne, tous les éléments sont typiques, l'architecture glandulaire est respectée : *polype rectal* (Gr. 14/1).

Un autre bourgeon montre (fig. B) un aspect histologique tout autre; à droite, on peut encore retrouver l'image normale de la muqueuse glandulaire. A gauche, bouleversement complet de toute organisation : au milieu d'un tissu fibreux dense on voit se dessiner des îlots épithéliaux pleins ou creusés de cavités irrégulières; la muqueuse a disparu ainsi que les couches musculaires; toute la paroi est infiltrée par les boyaux néoplasiques (Gr. 14/1).

Ici la tumeur est maligne et la coexistence, dans ce cas de polypose multiple du rectum, de polypes bénins et de bourgeons épithéliomateux, permet de penser qu'il s'agit de transformation maligne des premiers pour aboutir aux seconds.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

d'une lumière centrale. Ces boyaux épithéliaux ou pseudo-glandes effondrent la muscularis mucosæ et pénètrent dans la celluleuse et dans les couches musculaires lisses jusque sous le péritoine. Ils présentent des

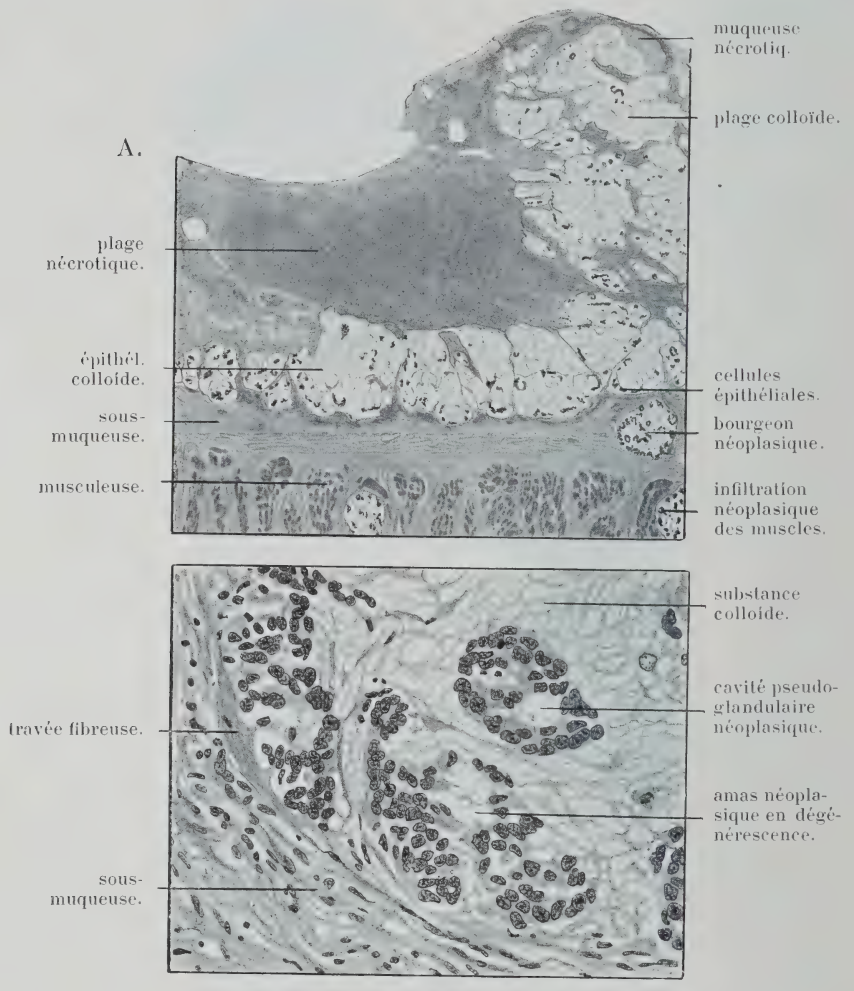


Fig. 28. — *Épithélioma colloïde de l'estomac* (Roussy).

A. L'épithélium glandulaire a disparu, il est remplacé par une masse exubérante où l'on distingue de larges zones claires lobulées pourvues de quelques amas cellulaires. Dans la sous-muqueuse et en pleine couche musculaire, on remarque quelques formations néoplasiques identiques; à gauche, une vaste nappe nécrotique.

A un plus fort grossissement (B), on voit que les amas de cellules épithélioma-teuses sont disposées sans ordre, quelques-unes même paraissent isolées de toute connexion conjonctivo-vasculaire; elles nagent au sein d'une substance finement réticulée vacuolaire : dégénérescence colloïde. Ce type histologique correspond à des cas de malignité clinique atténuée.

formes allongées, étirées en tire bouchon ou bifurquées et sont limités en dehors par une paroi ou membrane encore nette pour la plus grande partie des tubes.

Les cellules épithéliales qui tapissent ces tubes prolifèrent sur plusieurs couches et transforment souvent le tube en un cordon plein. Les cellules ont ordinairement perdu leur caractère de différenciation. Quelques cellules cependant sont volumineuses et contiennent encore de grosses boules arrondies de mucus colorables au muci-carmin; les réactions histo-chimiques du cytoplasme sont modifiées, ce qui donne à l'ensemble des masses tumorales une teinte différente et habituellement plus foncée que celle des tissus normaux. Les noyaux sont monstrueux ou hypertrophiés avec

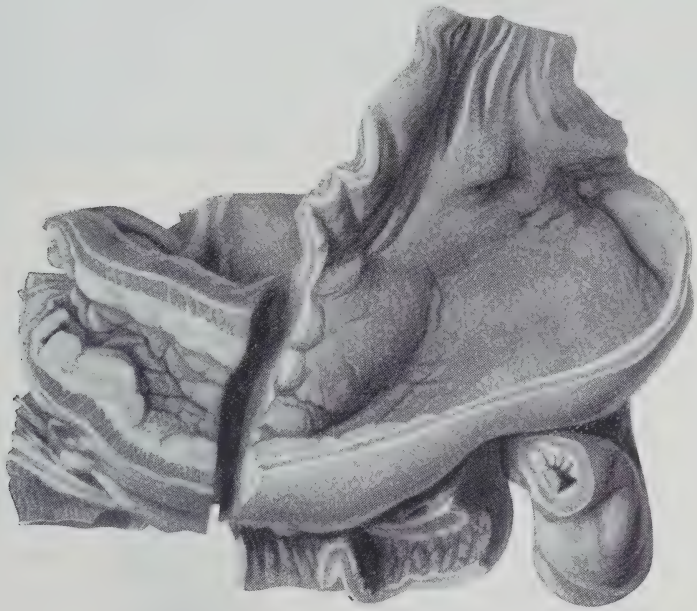


Fig. 29. — *Limite plastique de l'estomac et du colon transverse (Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique).*

plusieurs nucléoles et présentent les formes variables des divisions cellulaires directes ou indirectes (karyokinèse typique ou atypique).

Enfin dans les couches profondes de la muqueuse digestive, on rencontre déjà des amas de cellules cancéreuses dans les vaisseaux lymphatiques expliquant l'apparition des métastases.

En somme, l'architecture du tissu glandulaire, quoique considérablement modifiée, est encore reconnaissable, du moins dans la plupart des points de la tumeur. Les tubes épithéliomateux, pleins ou creux, ordinairement bien distincts du stroma rappellent encore, mais de loin, la structure des glandes des muqueuses.

La *forme infiltrée* (atypique ou carcinome) correspond ordinairement à un stade plus avancé. Ici l'ordination et les rapports des tissus sont considérablement modifiés.

Les tubes glandulaires n'ont plus de paroi propre; celle-ci rompue a laissé s'essaimer dans le stroma des cellules épithéliales qui forment soit des

amas, soit des traînées et ne rappellent qu'exceptionnellement l'ordination glandulaire.

Les cellules épithéliales ont perdu tout caractère originel. Leur forme

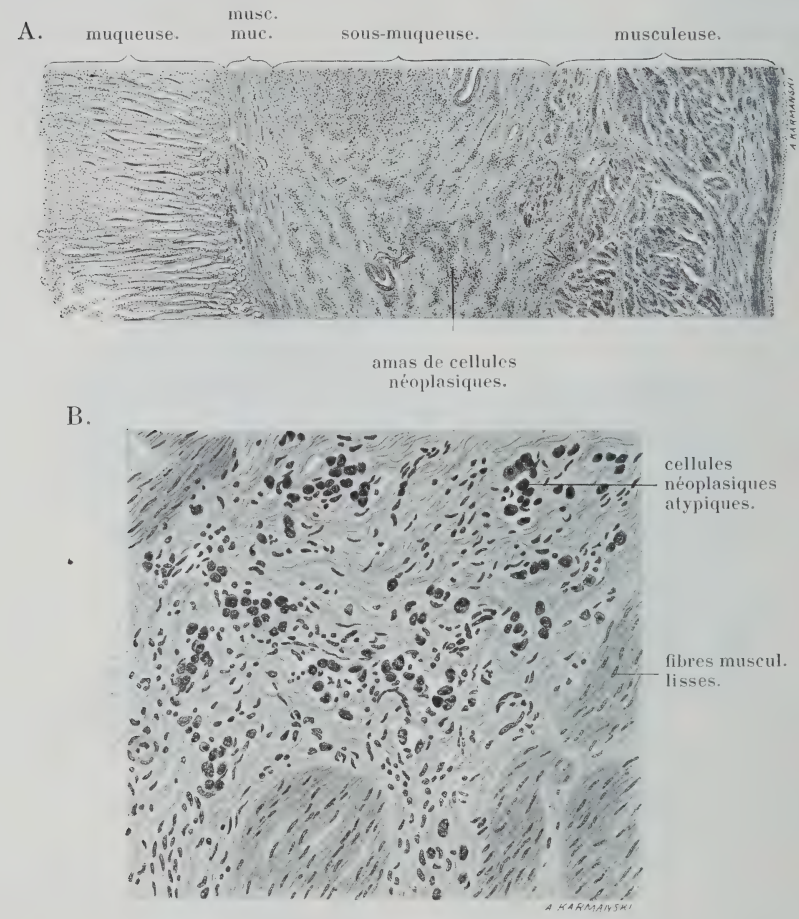


Fig. 30. — *Linite plastique de l'estomac* (Roussy).

Linite plastique chez un homme de 65 ans. Épaississement de toute la paroi gastrique s'arrêtant au pylore, épaississement du colon transverse, intégrité du reste de l'intestin; pas de métastase viscérale.

En A (à lire de gauche à droite), la coupe de la paroi gastrique montre peu d'altération appréciable de la muqueuse. Par contre la sous-muqueuse est parsemée d'une quantité d'amas cellulaires néoplasiques, se résolvant même en une infiltration diffuse gagnant les interstices musculaires et aboutissant à la couche sous-séreuse (Gr. 12/1).

A un fort grossissement (B), on distingue dans les interstices du tissu fibreux, qui dissocie les faisceaux musculaires, les cellules épithéliomateuses jetées sans ordre et dont l'irrégularité signale la nature maligne (Gr. 300/1).

n'est plus cylindrique; leur protoplasma ne contient plus d'amas muqueux. Elles sont soit arrondies, rappelant les cellules rondes, indifférenciées du tissu conjonctif, soit polymorphes; d'où l'erreur de diagnostic fréquente entre les *épithéliomas cylindriques infiltrés et les sarcomes*. Il est très diffi-

cile, en effet, indépendamment de toute notion anatomique, de reconnaître une tumeur dérivée d'un épithélioma cylindrique ou glandulaire quand elle revêt le type infiltré.

Entre ces deux formes, coexistant le plus souvent dans une même tumeur en des points différents ou encore sur une même coupe, on peut retrouver tous les stades de transition.

La charpente conjonctivo-vasculaire, en corrélation intime avec le parenchyme, est constituée par des fibres collagènes, des fibres musculaires lisses et des éléments lympho-conjonctifs. Sa structure peut varier suivant le caractère (histioïde ou organoïde) ou l'ancienneté (tissu conjonctif jeune ou sclérose) de la tumeur et suivant qu'il y a eu ou non infection consécutive à une ulcération. Dans ce dernier cas on retrouve des amas de cellules inflammatoires, lymphocytes ou polynucléaires, en proportion variable.

Les *métastases* sont particulièrement fréquentes dans les épithéliomas cylindriques et se font : par voie lymphatique ou veineuse (ganglions, foie, pancréas), ou par greffe le long des conduits ou dans des cavités (péritoine, plèvres). La structure de ces métastases reproduit toujours le type de la tumeur primitive et souvent même revêt une forme plus typique que le cancer lui-même, d'où la possibilité de reconnaître l'origine et la forme histologique d'une tumeur en étudiant ses métastases.

Variétés. — On peut en distinguer plusieurs.

L'*épithélioma encéphaloïde*, cancer mou, est fréquent au niveau de l'estomac ; il est très vasculaire et hémorragique. Microscopiquement c'est un épithélioma dégénéré fortement remanié par les processus de nécrose et d'hémorragie ;

L'*épithélioma colloïde*, fréquent également dans tout le tube digestif, est caractérisé histologiquement par la présence de grandes plages contenant une substance homogène et fibrillaire entre lesquelles sont essaimées ici ou là quelques cellules épithéliales ou polymorphes ;

Enfin la *linite plastique* est une forme à évolution essentiellement rapide, si bien que pendant longtemps sa nature cancéreuse a été contestée. Elle siège surtout au niveau de l'estomac, mais peut envahir aussi une partie de l'intestin et se manifeste par un épaississement considérable de toutes les parois. Au microscope on voit une prolifération scléreuse intense du stroma conjonctif dans les mailles duquel sont comprises des cellules indifférenciées, épithéliales ou polymorphes, qui infiltrent toutes les parois de l'organe et sont disposées en traînées ou en petits amas.

B. — ÉPITHÉLIOMAS DES PARENCHYMES

Les tumeurs développées aux dépens des parenchymes viscéraux à structure glandulaire varient dans leur forme anatomique et histologique suivant l'organe considéré et la structure de cet organe. Dans une étude d'ensemble on peut les grouper en 4 grandes classes correspondant aux 4 types histologiques suivants :

Epithélioma des glandes acineuses (sein, prostate, pancréas, glandes salivaires).

Epithélioma des glandes tubulées (rein, testicule) ;

Epithélioma des glandes trabéculées (foie) ;

Epithélioma des glandes endocrines (thyroïde, surrénale, hypophyse).

Dans chaque parenchyme glandulaire (sauf pour les glandes endocrines) il faut distinguer :

1° L'épithélioma développé aux dépens des parties excrétrices ou canaux excréteurs (voies biliaires, canal de Wirsung, canal de Warton) où l'aspect et la structure histologique de la tumeur sont ceux des épithéliomas cylindriques ci-dessus étudiés ;

2° L'épithélioma développé aux dépens des portions sécrétrices, éléments nobles du parenchyme : cellules hépatiques, acinus pancréatique ou salivaire par exemple. Seule cette deuxième variété doit nous arrêter ici.

a. — *ÉPITHÉLIOMA DES PARENCHYMES A STRUCTURE ACINEUSE*

Nous prendrons comme type de description l'épithélioma de la **glande mammaire**.

Il se développe surtout chez la femme adulte ; quelquefois chez les jeunes femmes, rarement chez les vierges. Chez l'homme, il est moins fréquent sans être cependant exceptionnel. Tantôt la tumeur apparaît dans une glande atteinte de mastite chronique ou présentant un adénome ; tantôt sur une glande apparemment saine.

Les variétés macroscopiques sont nombreuses, nous ne ferons que les rappeler : *forme nodulaire*, *forme infiltrée*, *forme ulcéreuse* ; *squirrhe* fréquent chez le vieillard ; *forme de mastite carcinomateuse*.

Histologiquement, suivant que la tumeur rappelle ou non la structure acineuse de la glande, on peut distinguer une forme acineuse et une forme infiltrée ; la première répondant en général aux formes de début, peu malignes, la seconde aux cancers plus avancés ou essentiellement malins. Mais il faut faire ici les mêmes remarques que pour les épithéliomas du tube digestif et se rappeler que certains épithéliomas mammaires peuvent dès le début et d'emblée revêtir la forme infiltrée.

La *forme acineuse* ou intra-canaliculaire (*adéno-épithéliome*) est une tumeur formée d'une série de cavités de dimensions variables, de cordons pleins ou de tubes rappelant l'origine de la tumeur aux dépens des acini ou des tubes galactophores modifiés. Ces acini devenus volumineux, déformés, présentent pour la plupart une paroi propre qui les délimite du stroma conjonctif. Ici ou là cependant quelques acini ont rompu leur paroi. L'épithélium de revêtement est disposé sur plusieurs couches et transforme souvent la cavité en un amas plein.

Les cellules épithéliales tendent à perdre leur forme et à devenir volumineuses. Les réactions histo-physiologiques du cytoplasme sont modifiées et se traduisent par des modifications tinctoriales (basophilie). Les noyaux souvent volumineux présentent des caractères de monstruosités nucléaires (karyokinèse atypique).

Dans l'intérieur des acini, on constate souvent la présence de produits de sécrétion lactée modifiés. C'est un signe important pour le diagnostic ; il

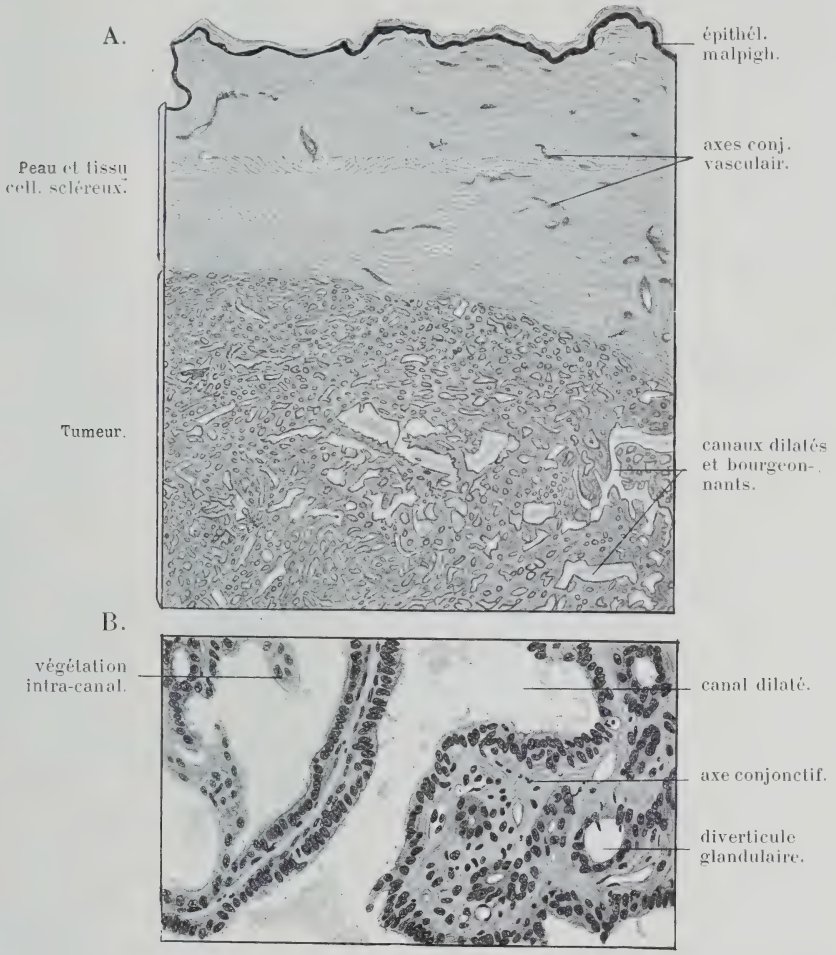


Fig. 31. — *Épithélioma dendritique du sein* (Roussy).

Tumeur du sein bien encapsulée, mais légèrement adhérente à la peau (fig. A, gr. 18/1). En haut, le revêtement cutané recouvre un derme très dense ; dans la partie inférieure, la tumeur nettement circonscrite, encapsulée, est constituée par une masse de canaux glandulaires coupés sous des incidences variables et noyés dans un tissu conjonctif de soutien. Celui-ci pousse fréquemment dans l'intérieur des lumières centrales des bourgeons refoulant, au-devant d'eux, le revêtement épithélial.

A un fort grossissement (fig. B, gr. 220/1), on identifie le revêtement épithélial qui tapisse les canaux : cellules cylindriques assez régulièrement disposées sur une seule couche et dont la base repose sur les axes conjonctifs cloisonnant la tumeur. A droite, on est en présence d'un volumineux bourgeon, véritable végétation papillaire, dans l'intérieur duquel on aperçoit d'autres replis canaliculaires coupés perpendiculairement. Chacun de ceux-ci montre sa lumière centrale tapissée par une couche assez régulière de cellules épithéliales.

traduit une activité glandulaire anormale et n'existe pas dans la glande saine en dehors de la lactation.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

La *forme infiltrée* (ou *carcinome*) est formée de travées ou d'amas épithéliaux en coulées dans lesquels il n'est plus possible de reconnaître une

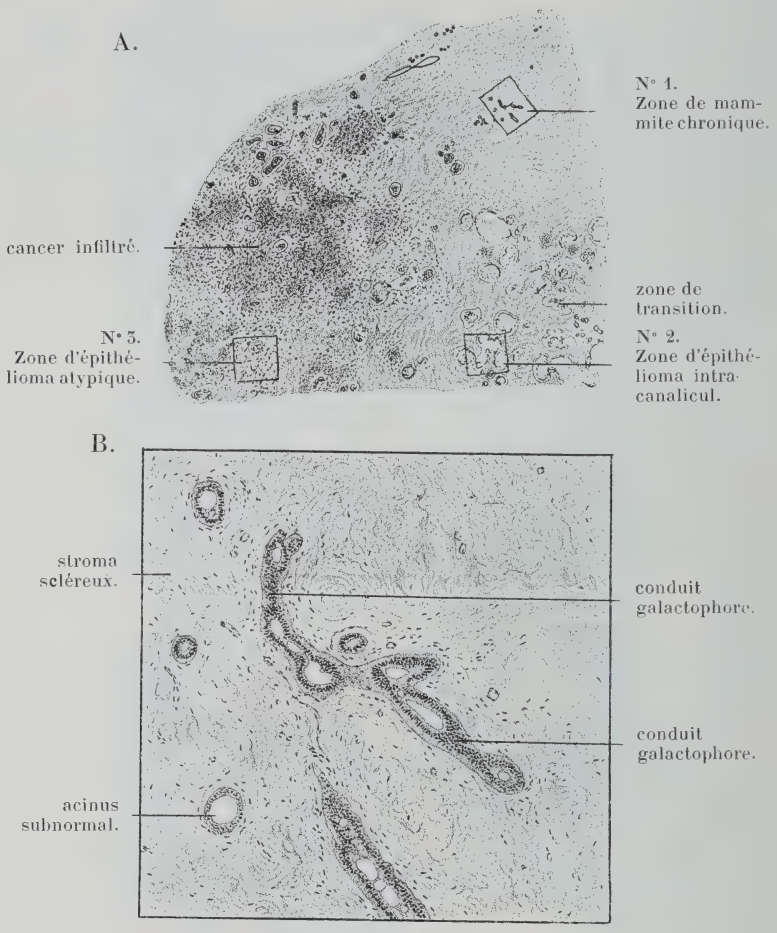


Fig. 52. — *Épithélioma du sein* (Roussy).

La coupe représentée dans son ensemble (fig. A) permet de suivre d'une façon méthodique la formation d'un épithélioma du sein (Gr. 5/1).

Dans l'angle supérieur et droit (N° 1) existent quelques rares acini glandulaires perdus dans une gangue fibreuse très dense et qui permettent de reconnaître la glande mammaire atteinte de mammite chronique.

Dans l'angle inférieur droit de la préparation (N° 2), apparaissent de nombreuses formations kystiques plus ou moins volumineuses : épithélioma au début, intracanaliculaire.

Dans l'angle gauche de la coupe (N° 3) existe une vaste infiltration en amas, en travées ou en boyaux, formée de cellules prenant fortement les colorants : épithélioma infiltré.

La figure B représente, vue à un moyen grossissement (gr. 75/1), le point 1 de la figure A. On voit des acini glandulaires perdus dans un stroma conjonctif dense, formé surtout de fibrilles collagènes, avec de rares noyaux et peu ou pas de vésicules graisseuses. Les acini sont dissociés, isolés ou étouffés par la prolifération du tissu conjonctif (sclérose). Au centre apparaît la coupe parallèle de deux conduits galactophores. Si la structure des acini mammaires est encore reconnaissable, leur rareté coïncidant avec la densité du stroma constitue une lésion inflammatoire diffuse : mammite chronique.

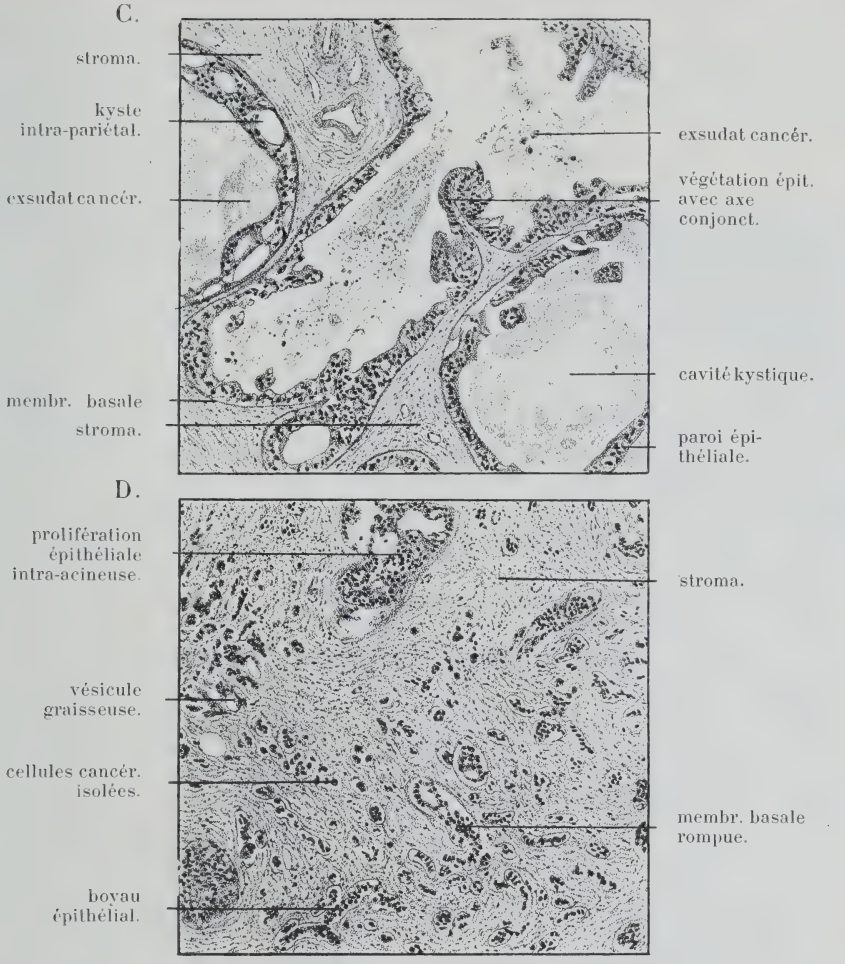


Fig. 33. — *Épithélioma du sein* (Roussy).

Même préparation que la figure précédente, montrant les détails du point 2 de la figure A (Gr. 75/1).

Ce sont des kystes plus ou moins volumineux, à contours extrêmement irréguliers; leur paroi est constituée par des cellules épithéliales superposées en plusieurs couches et limitées en dehors par la membrane basale. Les cellules, du type cubique ou cylindrique, ont des noyaux riches en chromatine, de volume variable, souvent monstrueux et présentant des figures de division active.

L'épithélium qui tapisse les kystes pousse, dans l'intérieur de la lumière, de nombreuses invaginations. Parfois munies d'un axe conjonctif qui vient faire saillie dans la lumière de la cavité, ces invaginations intra-canaliculaires peuvent prendre un développement considérable. Dans l'épaisseur même de la paroi épithéliale existent d'innombrables petits kystes secondaires intra-pariétaux.

La présence de bourgeons intra-canaliculaires, la stratification des couches épithéliales, les nombreuses atypies cellulaires rendent l'aspect de la tumeur plus que suspect au point de vue de sa nature maligne. On peut affirmer déjà qu'il s'agit d'un épithélioma intra-canaliculaire.

Sur la figure D (N° 3 de la figure A, gr. 75/1) l'infiltration cancéreuse est constituée. C'est à peine si, en certains points (partie supérieure de la figure), existent de rares formations kystiques glandulaires. Partout ailleurs ce sont de petits amas, soit de fines traînées, soit de gros boyaux épithéliaux distribués dans le stroma. Seuls quelques groupements circulaires rappellent de loin l'origine glandulaire du néoplasme : épithélioma infiltré ou atypique.

En résumé, on peut suivre ici tous les stades d'évolution successifs d'une tumeur glandulaire, depuis l'état précancéreux (mammite chronique) jusqu'à la forme d'épithélioma infiltré, en passant par l'épithélioma intra-canaliculaire.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

formation acineuse avec paroi propre. Les cellules qui les constituent sont tantôt groupées en amas, tantôt essaimées dans le stroma de la tumeur ; polymorphes, cubiques ou cylindriques, elles ne sécrètent plus de suc laiteux. Il y a bouleversement architectural complet de l'organe. Les cellules monstrueuses sont particulièrement nombreuses et traduisent la tendance proliféatrice et maligne de la tumeur, ce que soulignent encore la fréquence des métastases et l'envahissement des tissus voisins, notamment du grand pectoral.

Fig. 54.
Métastase pleuro-pulmonaire d'un épithélioma du sein droit. (*Collection du Lab. d'Anatomie pathologique*).

Variétés. — Suivant l'aspect histologique ou le mode d'évolution, on peut distinguer diverses variétés d'épithéliomas du sein.

L'*épithélioma papillaire ou dendritique* est caractérisé par la présence de proliférations épithéliales papillaires pénétrant dans l'intérieur des tubes. Il semble plutôt prendre son origine au niveau des tubes galactophores. Cette variété histologique rappelle un type clinique particulier : tumeur kystique, encapsulée, peu maligne, à évolution lente faisant peu de métastase.

L'*épithélioma colloïde* et l'*épithélioma squirreux* présentent des aspects macroscopiques et histologiques très sensiblement analogues aux formes décrites à propos de l'estomac.

Le *stroma des épithéliomas du sein* est formé de cellules et de fibres conjonctives. Sa structure varie :

suivant l'état antérieur de la glande ; tissu conjonctif scléreux et mammite chronique ;

suivant la présence d'un état adénomateux antérieur ; adénofibrome

péri-canaliculaire avec fibres collagènes lâches autour des acini et enfin ; suivant la présence d'infection secondaire (ulcération) qui se traduit par l'apport en excès des éléments polymorphes des processus inflammatoires.

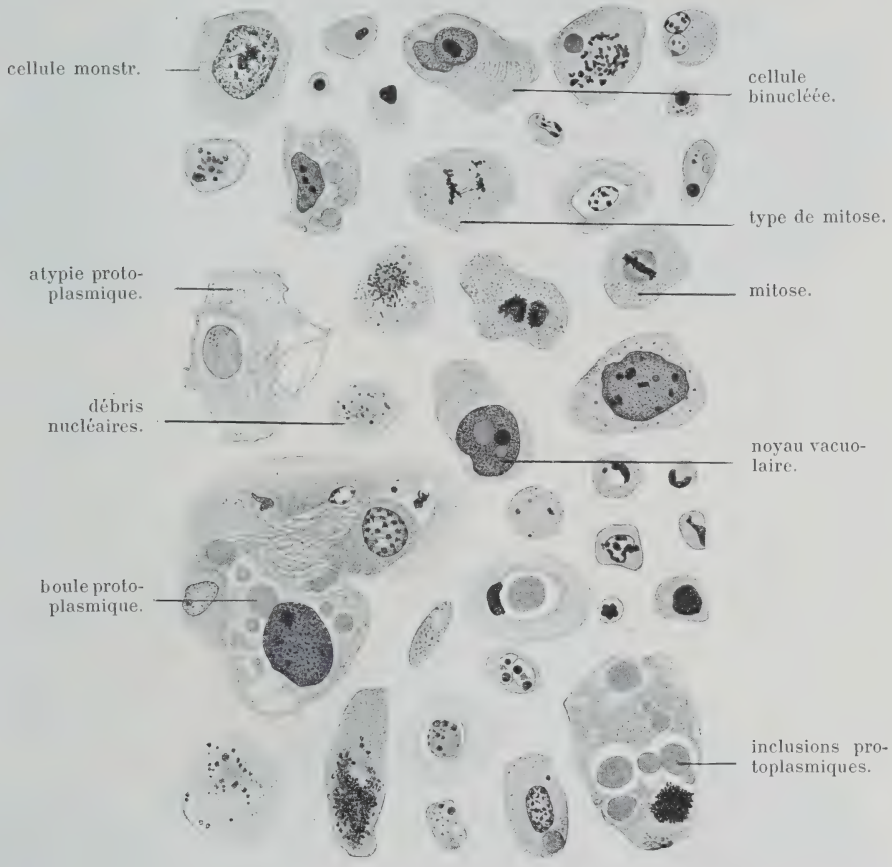


Fig. 35. — *Différentes formes d'atypies cellulaires dans un épithélioma du sein* (Roussy). (*Gross.* : 500/1.)

La figure montre un certain nombre de types cellulaires néoplasiques avec les différentes formes plus ou moins anormales qu'elles peuvent revêtir : cellules monstrueuses tant par l'étendue de leur protoplasma que par le volume du noyau; cellules à noyaux multiples, figures de mitose à des stades variables dans lesquels la division multipolaire est assez fréquente.

Certains noyaux présentent dans leur intérieur des inclusions anormales et des vacuoles. On peut enfin trouver des cellules anucléées avec résidus nucléaires pycnotiques dispersés dans un protoplasma lui-même en voie de dégénérescence.

Le cytoplasme est uniforme, granuleux, filamenteux ou réticulé. Ses contours sont plus ou moins réguliers.

Ces diverses inclusions intra-cellulaires correspondent à ce qui a été décrit anciennement par divers auteurs comme parasites intra-cellulaires ou intra-nucléaires.

En terminant, faisons remarquer que la division des épithéliomas du sein en forme acineuse ou infiltrée est forcément schématique; elle répond soit à des stades évolutifs variables suivant l'âge ou le degré d'activité de la

tumeur soit à des états particuliers de ces tumeurs. Ordinairement, dans une tumeur, on peut trouver sur un même fragment examiné : des zones de *mammite chronique fibreuse*; des zones d'*état adénomateux*; des zones *d'épithélioma acineux* et enfin d'*épithélioma infiltré*. Ces différents aspects peuvent se retrouver sur une seule préparation microscopique. A noter enfin que dans le cas où plusieurs fragments examinés présentent un même type histologique, rien ne prouve qu'en d'autres points la tumeur n'ait pas déjà évolué et ne soit devenue atypique; *d'où la nécessité d'examiner toujours un grand nombre de fragments d'une même tumeur et surtout d'être très réservé dans l'appréciation de la malignité de celle-ci lorsqu'un petit nombre de fragments seuls auront pu être coupés histologiquement.*

Les épithéliomas des **glandes salivaires** sont en règle générale de structure très polymorphe. Ils sont beaucoup moins fréquents que les tumeurs mixtes qui se développent au niveau de ces glandes et dont nous parlerons plus loin à propos des embryomes.

Au point de vue anatomique, les tumeurs des glandes salivaires annexes de la bouche (*parotide, sous-maxillaire, sub-linguale*) ne diffèrent pour ainsi dire pas de celles des glandes salivaires annexes de l'intestin (*glandes de Brünner, pancréas*). Il s'agit de tumeurs plus ou moins compactes, assez dures, de couleur blanchâtre et lentement envahissantes. Suivant la constitution de leur trame conjonctive ou l'existence de processus dégénératifs, elles sont formées de masses lobulées plus ou moins irrégulières.

Histologiquement on constate des traînées ou des amas épithéliaux sans architecture reconnaissable et ne présentant que rarement une ordination canaliculaire ou acineuse nette.

L'*épithélioma du type canaliculaire* se rattache aux épithéliomes cylindriques étudiés précédemment ; il se présente surtout sous forme papillaire et végétante. Les dégénérescences cellulaires y sont fréquentes.

L'*épithélioma du type acineux* est ordinairement infiltré. A côté des formations tubulaires ou acineuses plus ou moins ébauchées, on peut trouver des travées pleines et des amas dont la structure se rapproche des épithéliomes atypiques cylindriques ou malpighiens et même du sarcome. Les monstruosités cellulaires sont assez fréquentes ainsi que les métastases ganglionnaires et viscérales.

On peut rapprocher de ces tumeurs celles des *voies biliaires extra-hépatiques* qui sont pour la plupart des *épithéliomes glandulaires cylindriques*.

Il existe enfin, au niveau des glandes salivaires comme d'ailleurs au niveau de toutes les glandes pourvues de conduits excréteurs, des *tumeurs d'origine canaliculaire*, mais à structure épithéliale malpighienne. Le fait est particulièrement fréquent au niveau du canal cholédoque et de la vésicule biliaire, dans la lithiase et les inflammations chroniques des voies biliaires, où l'épithélium de revêtement cylindro-cubique s'est transformé en épithélium malpighien par suite de processus inflammatoire et de métaplasie.

Fig. 1. — Epithelioma du Rein. (Type dit Hypernéphrome).
(Musée d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris).

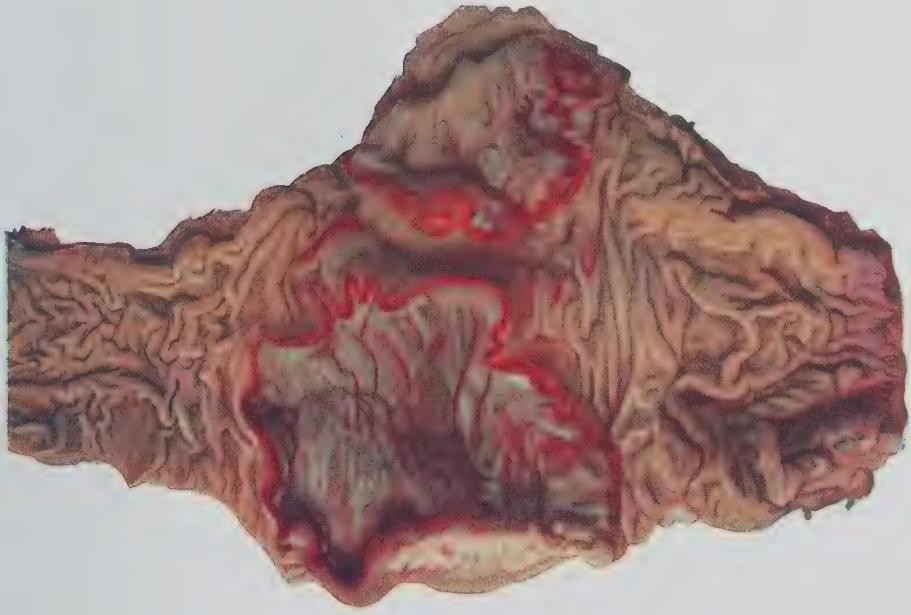


Fig. 2. — Epithelioma du colon ascendant.
(Musée d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris).

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS

B. — *ÉPITHÉLIOMA DES PARENCHYMES A STRUCTURE TUBULÉE*

Épithélioma du rein. — On en distingue deux variétés :

L'Épithélioma a cellules foncées (ou à type rénal) dont la couleur et l'aspect rappellent plus ou moins le parenchyme rénal proprement dit.

Il comporte deux formes histologiques principales :

La forme tubulée, dans laquelle le néoplasme est constitué par une série de tubes coupés parallèlement ou perpendiculairement et présentant pour la plupart une lumière centrale. Ces tubes orientés en tous sens, plus volumineux, plus irréguliers que les tubes du rein normal, envahissent le parenchyme rénal et étouffent complètement les glomérules, qui, en pleine tumeur, ont disparu ou ne subsistent plus que sous forme d'amas arrondis, sclérosés (pains à cacheter).

Ces tubes néoplasiques ont pour la plupart, dans les formes au début, une paroi propre qui les délimite plus ou moins nettement du stroma conjonctif; ils sont tapissés par des cellules cubiques, disposées sur plusieurs couches, et présentant les caractères des cellules cancéreuses communs à tous les épithéliomas glandulaires. Le cytoplasme est finement granuleux, ordinairement plus coloré (basophilie) que l'épithélium normal : d'où leur nom d'*épithélioma à cellules foncées*. Il est à noter cependant que l'on retrouve souvent des zones où les cellules épithéliales ont un protoplasma clair. Nous reviendrons sur ce point en discutant la pathogénie des épithéliomas du rein.

Dans les formes plus avancées, *infiltrées*, l'ordination tubulaire s'estompe pour disparaître complètement, et ce ne sont plus que des travées ou coulées épithéliales formées de cellules polymorphes.

Le stroma, toujours indépendant de l'élément néoplasique, est formé de faisceaux fibreux ou de fibroblastes jeunes.

La forme papillaire ou végétante est caractérisée par une prolifération néoplasique du type papillaire : axes conjonctivo-vasculaires sur lesquels sont agencées des cellules cylindro-cubiques disposées en une ou plusieurs couches. Leur protoplama est ordinairement granuleux, fortement teinté par les colorants (cellules sombres), mais très souvent il apparaît clair ou même creusé de vacuoles graisseuses (cellules claires).

L'Épithélioma a cellules claires (type surrénal ou Hypernéphrome) est une tumeur d'aspect caractéristique, facile à reconnaître à l'examen macroscopique grâce à la présence de zones jaune soufre et à la fréquence des foyers hémorragiques. Cette forme de tumeur du rein paraît plus fréquente que la précédente.

Elle est constituée histologiquement par des travées pleines, quelquefois creuses, rappelant l'aspect canaliculaire, plus ou moins bien limitées par une membrane périphérique. Ce qui distingue cette tumeur du point de vue morphologique et lui donne un type très particulier, ce sont les caractères des cellules qui la composent : cellules à contour bien défini, à protoplasma à peine coloré, renfermant une série de vésicules graisseuses que les colorations électives montrent être des graisses neutres et des lipoïdes phos-

phorés (lécithine). Le noyau, assez richement chromatique, est placé au centre de la cellule et peut présenter les différentes atypies nucléaires communes aux épithéliomas.

Le stroma conjonctif, formé de tissu collagène en faisceaux ou en fines fibrilles, est très richement vascularisé. Les travées épithéliales viennent

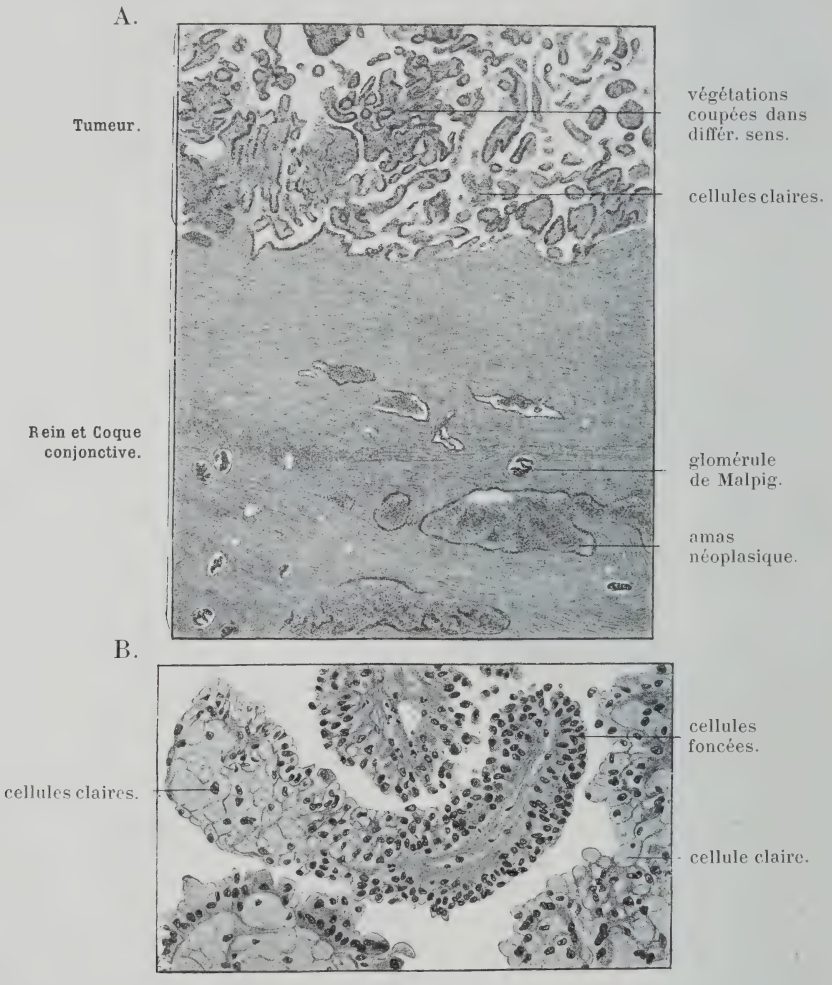


Fig. 36. — *Épithélioma papillaire du rein à cellules claires et foncées* (Roussy).

La tumeur d'aspect papillaire (fig. A) est séparée du rein par une gangue fibreuse dans l'épaisseur de laquelle on note quelques inclusions néoplasiques. Déjà à ce grossissement on peut se rendre compte que certains axes conjonctifs sont bordés de deux types de cellules, claires et foncées (Gr. 88/1).

Au fort grossissement (220/1, fig. B) une papille conjonctive apparaît revêtue sur toute sa surface par des cellules épithéliales de type variable; à droite, petits éléments à protoplasma peu abondant donnant au groupement des cellules un aspect foncé; à gauche, au contraire, les protoplasmas sont chargés d'une sécrétion endocellulaire graisseuse qui a disparu par les réactifs d'inclusion et qui donne par opposition un aspect clair. Tous les stades intermédiaires entre ces deux formes de cellules peuvent être retrouvés sur la figure.

souvent se mettre en contact intime avec les néo-vaisseaux; ce qui explique la fréquence des hémorragies et les remaniements par les processus de dégénérescence.

Discussion sur la nature et l'origine des hypernéphromes. — On a soutenu

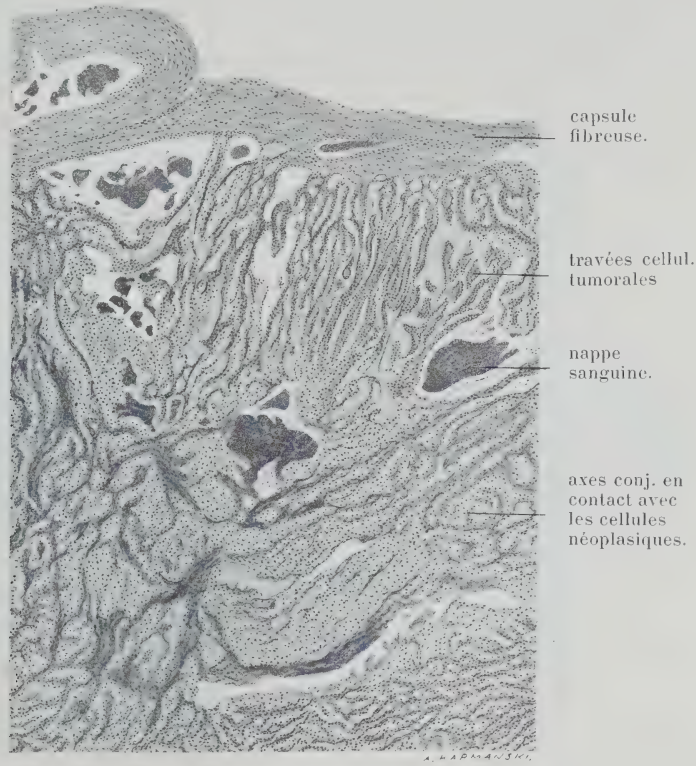


Fig. 37. — *Épithélioma du rein; type hypernéphrome. Faible grossissement. Gr. :* 25/1 (Roussy).

Le point représenté est pris au sein d'une volumineuse tumeur qui, macroscopiquement, montrait à la coupe une tranche jaune soufre parsemée de multiples plages rouges dues à des hémorragies; le tout était lobulé par des travées conjonctives émanant de la coque périphérique. Une petite portion du rein était encore reconnaissable au niveau du pôle inférieur. Ici, le point porte en pleine tumeur.

On reconnaît en haut une capsule fibreuse épaisse; au-dessous, de fines cloisons conjonctives isolent les unes des autres des travées cellulaires remarquables par l'aspect clair de leurs cellules. Par endroits, les éléments cellulaires sont largement écartés et laissent place à de vastes logettes remplies de sang. On ne retrouve sur cette figure aucune disposition canaliculaire; les cellules sont tassées les unes contre les autres et leur disposition fasciculée offre quelques points de ressemblance avec la couche corticale de la surrénale normale.

Il faut cependant remarquer que si la ressemblance avec une glande vasculaire sanguine peut être évoquée sur la préparation ci-jointe, on peut, en multipliant les points examinés, trouver des endroits où apparaît une architecture canaliculaire ou papillaire qui permet, au contraire, de reconnaître la disposition habituelle des tumeurs épithéliales d'origine rénale.

que les tumeurs épithéliales à cellules claires du rein n'étaient pas développées aux dépens du tissu rénal proprement dit, mais bien aux dépens de

germes embryonnaires surrénaux inclus dans le rein au cours de la vie fœtale. C'est la *théorie de Grawitz*, admise généralement à l'étranger, et par beaucoup d'auteurs en France.

Cette théorie repose sur les faits suivants :

Fréquence de surrénales aberrantes incluses dans le rein à l'état normal (surtout chez l'animal);

Aspect morphologique des travées épithéliales qui rappellent l'ordination

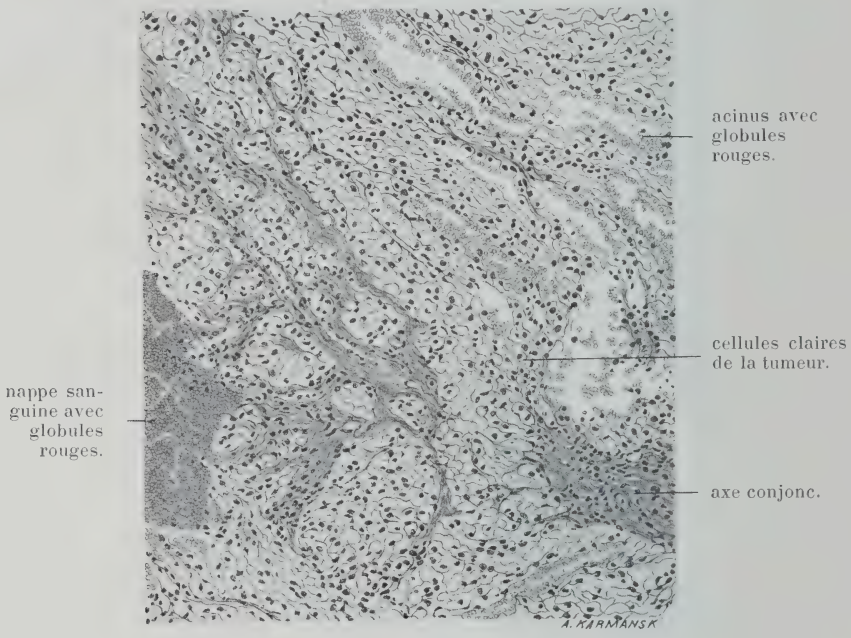


Fig. 38. — *Épithélioma du rein à type hypernéphrome.* (*Fort gr. :* 175/1) (Roussy.)

Au fort grossissement, la trame conjonctivo-vasculaire assez importante est constituée par des masses principales fibrillaires denses, desquelles partent une série de ramifications secondaires. L'ensemble forme un réseau entre les mailles duquel les éléments cellulaires de la tumeur sont enserrés par groupes d'importance variable.

Les cellules sont de grands éléments à protoplasma clair et à noyau arrondi central. L'aspect du protoplasma n'est qu'artificiel et dû seulement à la dissolution de graisses intracellulaires, graisses colorables par les méthodes électives.

Cette particularité n'a fait que renforcer la théorie de Grawitz qui assimile les cellules de cette tumeur aux cellules spongiocytes de la corticale surrénale. Cette analogie, jointe à la disposition fasciculée avec relations intimes entre axes vasculaires et cellules, a permis d'édifier la théorie de l'hypernéphrome, tumeur du rein à cellules claires d'origine surrénale. Il y a lieu de réagir actuellement contre cette hypothèse et de faire rentrer ces tumeurs dans le cadre des néoplasies d'origine rénale.

des travées à cellules spongiocytaires de la corticale de la surrénale : travées séparées par de fins et nombreux axes conjonctivo-vasculaires et rapports fréquents et intimes des cellules avec les vaisseaux;

Structure histo-chimique particulière de ces cellules qui, comme dans la surrénale, renferment des graisses neutres et des graisses phosphorées.

C'est là ce qui leur a fait donner le nom d'*hypernéphrome* ou d'*épinéphrome*.

Les faits sur lesquels repose la théorie de Grawitz sont très sujets à caution, et la conception de l'hypernéphrome mérite d'être revisée, ainsi que l'ont montré Roussy et Leroux. En effet :

Chez l'homme, les surrénales aberrantes trouvées dans le rein sont tout à fait exceptionnelles, au cours des autopsies;

On note très souvent dans un épithélioma du rein l'association, suivant les points examinés, de zones à cellules claires et de zones à cellules foncées, et l'on peut saisir entre elles toutes les formes de transition. Il ne s'agit donc pas d'un type cellulaire distinct, mais d'un stade évolutif différent d'une même cellule;

La présence de graisses phosphorées n'est pas l'apanage propre des spon-

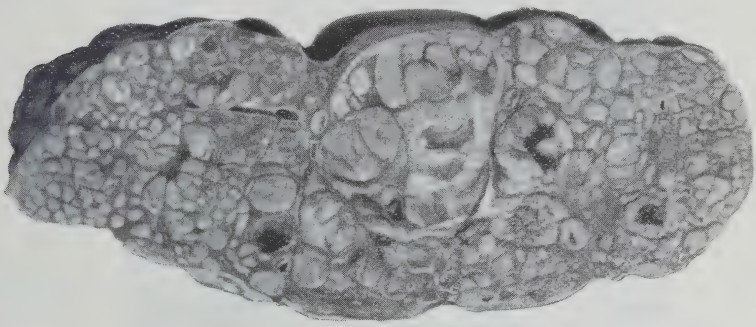


Fig. 39. — *Épithélioma primitif du foie. Type adéno-cancer avec cirrhose.* (*Coll. du Labor. d'Anatomie pathologique.*)

giocytes de la surrénale; mais il en existe dans les cellules des tubes du rein au cours des néphrites et aussi dans les épithéliomes d'autres tissus glandulaires, comme le foie, le corps thyroïde, l'hypophyse, l'ovaire, etc....

Les épithéliomes primitifs de la surrénale ne naissent pas des cellules spongiocytaires, mais bien des cellules indifférenciées de la corticale. Ils reproduisent donc un type de tumeur à cellules foncées et non à cellules claires. Celles-ci, tout au moins dans les épithéliomes primitifs de la surrénale que nous connaissons, ne s'agencent pas en formations canaliculaires, disposition au contraire fréquente dans les soi-disant hypernéphromes du rein. Il nous semble donc difficile d'expliquer cette différence entre les néoplasmes développés aux dépens de la surrénale elle-même, et ceux qui prendraient origine dans un noyau aberrant de cette glande; aussi pensons-nous qu'il faut à l'heure actuelle considérer les épithéliomes à cellules foncées, et à cellules claires du rein, comme des stades différents d'un même type originel, que l'on retrouve d'ailleurs souvent réunis dans une seule et même tumeur. Il en est de même pour les tumeurs bénignes du rein, adénomes à cellules claires et à cellules foncées dont nous avons parlé ailleurs.

C. — *ÉPITHÉLIOMA DES PARENCHYMES GLANDULAIRES A STRUCTURE TRABÉCULÉE*

Épithélioma du foie. — Nous décrirons ici à titre d'exemple l'épithélioma primitif du foie, qui est le plus souvent une tumeur unique, volumineuse, née

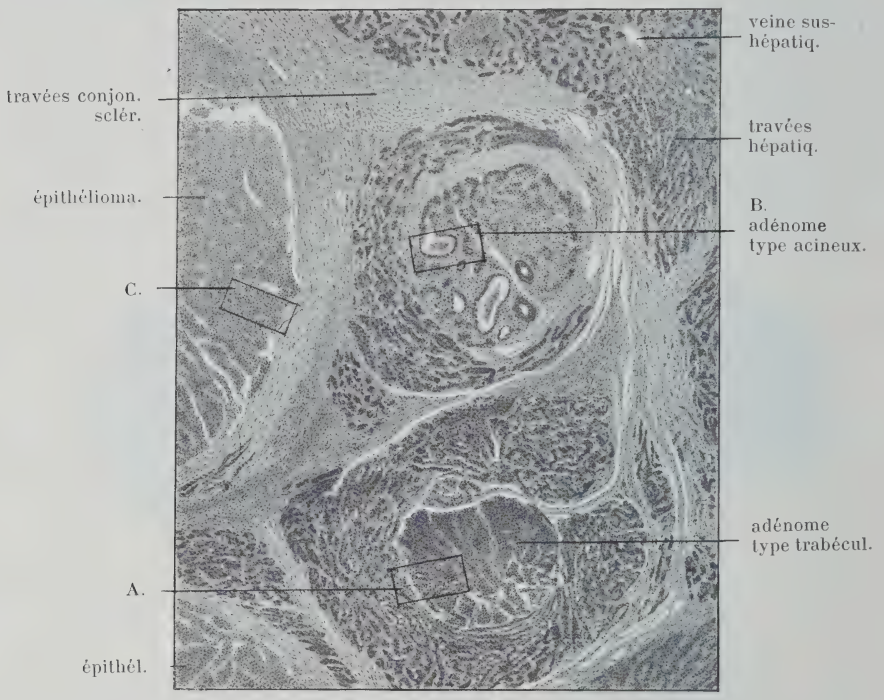


Fig. 40. — *Adéno-cancer avec cirrhose du foie* (Roussy).
Gr. : 25/1.

A. Petit adénome avec éléments cellulaires plus gros et plus foncés que la cellule hépatique normale. On peut établir ici le diagnostic d'adénome trabéculaire, toute réserve faite pour la malignité possible, celle-ci ne sera révélée qu'au fort grossissement par l'examen de la morphologie cellulaire.

B. Petit adénome avec formations acineuses. Au milieu d'un lobule hépatique subnormal une masse arrondie circonscrite par une bande fibreuse dépendante des travées principales. On y note des cavités plus ou moins inégales tapissées par une couche régulière de cellules qui, à première vue, ne diffèrent pas sensiblement des cellules hépatiques normales.

C. Adénome en transformation maligne probable; aucune organisation n'est reconnaissable. On est vraisemblablement en présence d'une zone épithéliomateuse, ce qu'il y a lieu de vérifier à un plus fort grossissement.

dans un foie apparemment normal; c'est le *cancer massif* du foie. Mais il peut être aussi une tumeur à noyaux multiples, disséminés dans un foie cirrhotique et adénomateux : c'est l'*adéno-cancer* avec cirrhose.

On sait qu'à côté de ces deux formes, le foie est souvent le siège d'épithéliomes secondaires, notamment dans les cancers du tube digestif dont les colonies cellulaires néoplasiques sont apportées au foie par les veines splé-

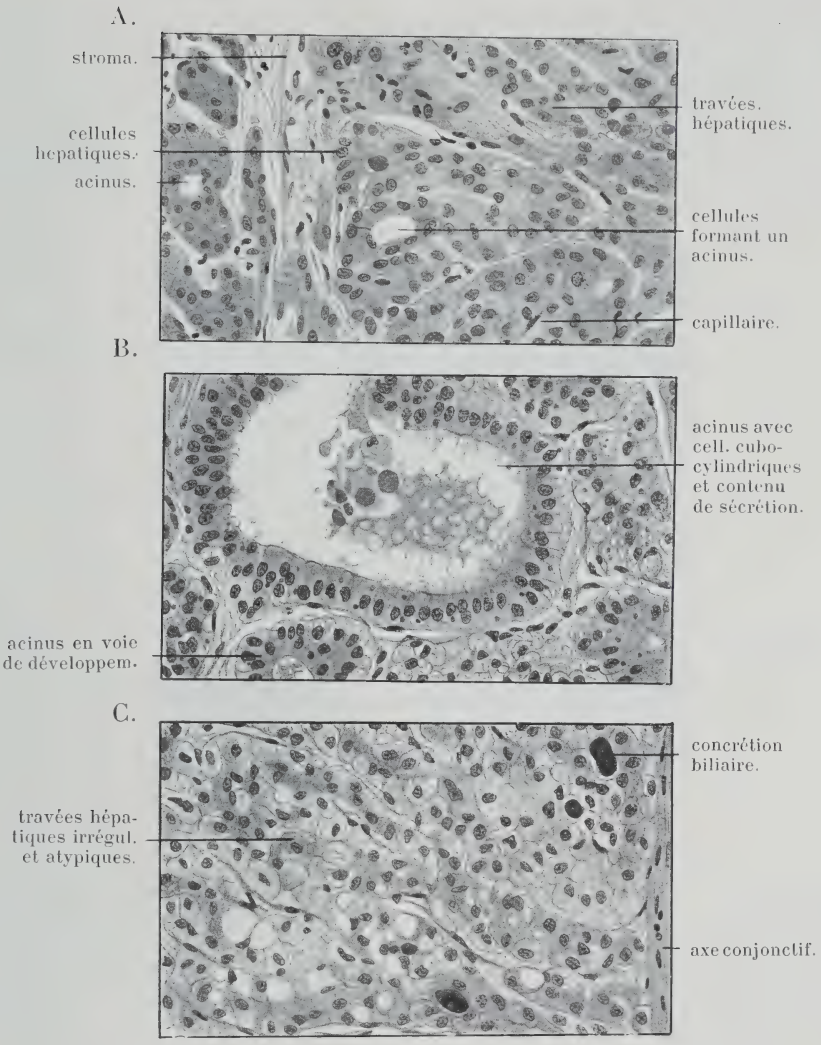


Fig. 41. — *Adéno-cancer avec cirrhose du foie* (Roussy).
Fort gross. : 250/1, *de la préparation précédente.*

Fig. A. Zone d'adénome trabéculaire. — Disposition trabéculaire nette surtout à droite. La multiplication cellulaire a provoqué, dans la partie gauche, la formation de pelotons dans lesquels on peut assister à une ébauche d'ordination acineuse contenant même quelques concrétions biliaires au centre. Les cellules, plus volumineuses qu'à l'état normal, montrent un protoplasma foncé assez homogène, granuleux en général, sans surcharge graisseuse.

Fig. B. Zone d'adénome acineux. — Un volumineux acinus occupe le centre de la figure ; les cellules qui en tapissent les parois sont assez régulièrement rangées, mais marquent une tendance à la stratification, dans la partie gauche ; à cet endroit, on remarque leur protoplasma homogène, foncé, sans sécrétion, alors qu'à droite, où elles forment une couche unique, leur morphologie, taille mise à part, les rapproche de la cellule hépatique normale. Dans la cavité quelques concrétions biliaires.

Fig. C. Zone épithéliomateuse. — C'est ici le bouleversement qui domine tout en rappelant par endroits une formation acineuse. Les cellules sans ordination régulière peuvent présenter quelques inégalités nucléaires qui marquent l'évolution maligne.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

niques, mésaraïques et gastriques, branches de la veine-porte. L'épithélioma secondaire du foie revêt le plus souvent la *forme nodulaire*.

L'examen histologique permet de distinguer deux types d'épithélioma primitif :

Dans la *forme trabéculée*, la néoplasie est constituée par des travées rappelant celles du tissu hépatique, mais non régulièrement disposées en rayons

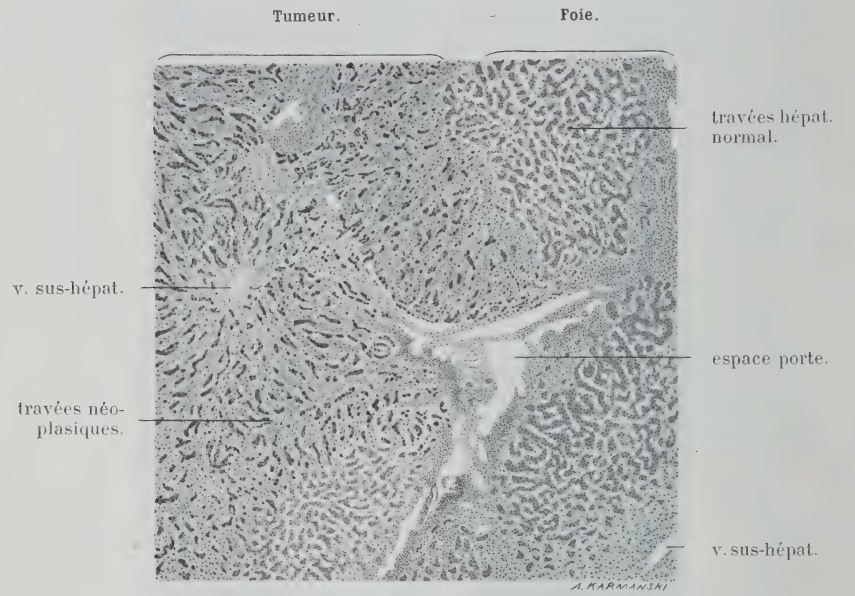


Fig. 42. — *Épithélioma trabéculaire du foie* (Roussy). *Faible grossissement* 15/1.

Dans l'angle droit, image de foie cardiaque. Dans la partie gauche de la figure, de bas en haut, tissu normal qui se transforme peu à peu en boyaux d'aspect différent, convergeant vers la veine sus-hépatique située à gauche. Ces boyaux sont assez largement dissociés par une sclérose prononcée. Au lieu des éléments normaux, on remarque les cellules nettes et foncées qui constituent des trabécules.

Tout plaide en faveur d'une transformation épithéliomateuse primitive, diagnostic qui se vérifie au fort grossissement.

de roue comme dans l'organe normal. Ces travées sont de taille et d'épaisseur très diverses; elles comprennent des cellules plus volumineuses que la cellule hépatique, dont les réactions histochimiques sont différentes et dont les noyaux sont souvent atypiques et monstrueux. Ces travées néoplasiques alternent avec des travées saines et l'on peut saisir entre elles toutes les formes de transition. Souvent le bouleversement architectural de l'organe est plus avancé et la désorientation plus complète. Le stroma conjonctif est tantôt grêle, non hyperplasié, tantôt dense et sclérosé suivant l'ancienneté et la forme de la tumeur.

Dans la *forme acineuse*, les trabécules hépatiques ont tendance à prendre une forme concentrique et à s'orienter autour d'une lumière centrale qui contient des produits de sécrétion biliaire, représentée par de gros amas

homogènes fortement teintés par les colorants (signe important pour le diagnostic). Les cellules ont encore l'aspect de la cellule hépatique d'où elles dérivent et se présentent avec les mêmes modifications pathologiques que dans la forme précédente. Mais on peut voir souvent, à côté de plages à *cellules foncées*, hypercolorées, des zones à *cellules claires*, *spongiocytaires*.

Le stroma conjonctif abondant est représenté par des fibres collagènes

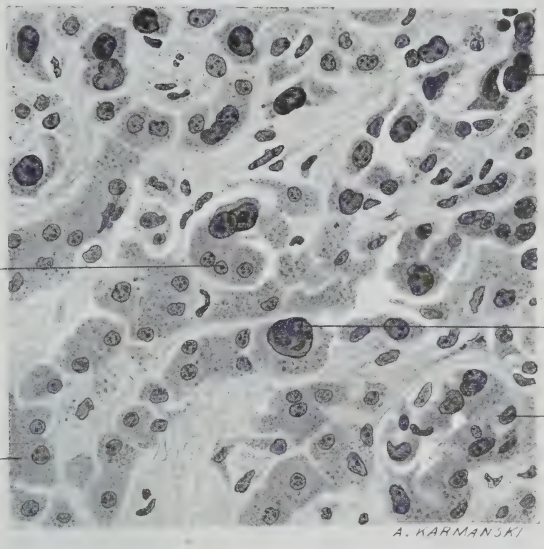


Fig. 43. — *Épithélioma trabéculaire du foie* (Roussy).
Fort grossissement : 250/1, *de la figure* 42.

On saisit ici le développement de la tumeur aux dépens des travées cellulaires hépatiques.

Le point est pris au niveau d'une zone de passage entre le tissu encore reconnaissable du foie et la portion cancéreuse.

A gauche et en bas, on aperçoit deux travées de cellules ayant tous les caractères de la cellule hépatique : grande cellule polygonale à protoplasma clair et granuleux, pourvue d'un petit noyau arrondi. Quelques-uns de ces éléments déjà montrent un protoplasma clair, à limites imprécises ; dans d'autres, c'est le noyau qui devient irrégulier. En somme, figures histologiques de profonde altération de la cellule hépatique.

Des bandes de sclérose entourent cette région. Si l'on suit ces deux travées hépatiques on voit que les éléments cellulaires sont bientôt dissociés par des fibrilles collagènes. L'hypertrophie de certains noyaux, hyperchromatiques, avec nucléoles monstrueux, la présence de cellules binucléées sont la signature de la malignité de la tumeur.

adultes souvent riches en cellules jeunes et encerclant dans leurs mailles de nombreux pseudo-canalicules.

Souvent on note les altérations caractéristiques de la cirrhose hépatique. Dans ce cas, le néoplasme a pris naissance dans un foie cirrhotique souvent adénomateux ; c'est ce qui donne à cette forme son image histologique particulière.

Les caractères des cellules à type prismatique hépatique, l'abondance de la sécrétion biliaire permettent de différencier l'épithélioma à forme acineuse du foie de l'*épithélioma canaliculaire à cellules cylindriques* développé

aux dépens des éléments excréteurs (canaux biliaires de la glande). Cette dernière forme, rare du reste, se rattache aux épithéliomas des revêtements

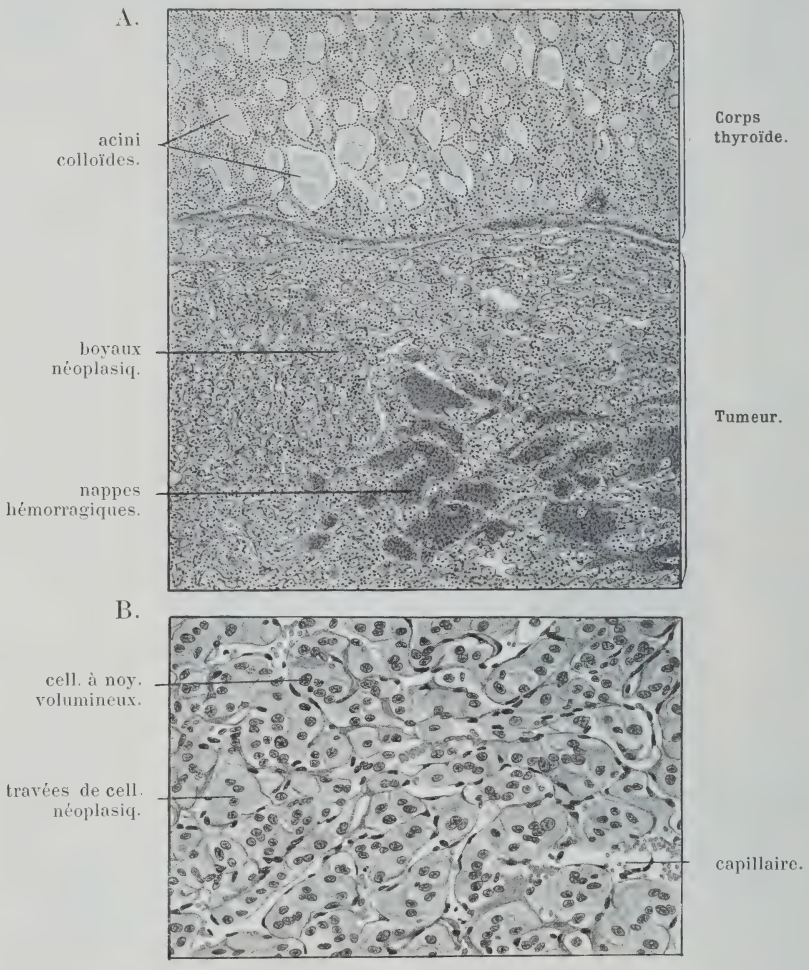


Fig. 44. — *Épithélioma du corps thyroïde* (Roussy).

A. — *Rapport de la thyroïde et de la tumeur. Gr. :* 45/1.

B. — *Détails de structure de la tumeur. Gr. :* 220/1.

Tumeur thyroïdienne compacte ayant débuté 4 ans 1/2 avant l'opération, chez une femme de 35 ans. Son volume atteignait celui d'une petite orange, elle était entourée d'une capsule mince; à la coupe, aspect charnu de couleur brun rougeâtre. Les éléments constituants de la tumeur se groupent en boyaux minces, circonscrits par une fine lame conjonctive; ils gardent des rapports intimes avec les nombreux capillaires qui courent dans le stroma. La limite avec le corps thyroïde est nettement tranchée.

L'étude au fort grossissement montre que tous ces boyaux néoplasiques sont sensiblement identiques; mais la présence de quelques noyaux atypiques, monstrueux même, en signalent la nature épithéliomateuse.

cylindriques et à ceux des voies biliaires extra-hépatiques étudiés antérieurement.

D. — *ÉPITHÉLIOMA DES GLANDES ENDOCRINES*

Epithélioma du corps thyroïde. — L'épithélioma thyroïdien apparaît dans la majorité des cas sur un goitre antérieur. Cependant il peut être primitif et l'on peut même constater cliniquement l'apparition de métastases dont l'examen histologique révèle la nature cancéreuse avant que la tumeur thyroïdienne soit appréciable. Le point de départ de l'évolution maligne se fait généralement au niveau du corps thyroïde lui-même, plus rarement au niveau de lobules aberrants.

Macroscopiquement, il se présente sous la forme d'une tumeur bosselée, irrégulière, adhérente aux organes voisins (envahissement de la carotide, compression du récurrent) ; les métastases qui sont fréquentes ont une électivité spéciale pour le système osseux.

L'aspect histologique de l'épithélioma thyroïdien est variable suivant les cas. Depuis la tumeur cliniquement maligne qui se présente au microscope avec une structure presque semblable à un simple adénome jusqu'à l'épithélioma où toute constitution normale thyroïdienne a entièrement disparu, on peut compter tous les intermédiaires : *type acineux à cellules cubiques ou cubo-cylindriques*, *type papillaire végétant* avec proliférations intra-kystiques plus ou moins riches, offrant certains points de ressemblance avec l'hyperplasie basedowienne ; enfin type à structure entièrement bouleversée ou *épithélioma infiltré* dans lequel il est impossible de reconnaître l'origine thyroïdienne. Citons enfin une forme un peu spéciale par ses caractères cellulaires, l'*épithélioma à cellules claires et foncées*, ou plutôt à cellules baso- et éosinophiles. On sait en effet que l'on peut rencontrer dans certains corps thyroïdes des îlots de cellules acidophiles, plus grandes et plus irrégulières que les basophiles ; certains cancers, rares à la vérité, se sont montrés au microscope composés en parties à peu près égales des deux types de cellules.

La reproduction dans les métastases d'une structure rappelant de plus près l'organe d'origine que dans la tumeur primitive, propriété commune à tout cancer, se retrouve avec une fréquence toute particulière dans le cancer thyroïdien, surtout au niveau des os.

Epithélioma de l'hypophyse. — Les tumeurs épithéliales de l'hypophyse n'intéressent bien entendu que le lobe antérieur, glandulaire de cet organe; ils sont assez fréquents. Pour l'hypophyse, comme du reste pour les autres glandes vasculaires sanguines, le critérium histologique permettant de distinguer l'épithélioma de l'adénome est souvent très difficile à retrouver sur les préparations, et ceci d'autant plus que l'un des principaux caractères de malignité, les métastases, manque ordinairement.

Avec Roussy et Clunet (Congrès de Neurologie, Amiens, août 1911), on peut décrire les formes suivantes :

1° L'*épithélioma acineux* (adéno-épithéliome), forme de transition, comprend les tumeurs qui, macroscopiquement et histologiquement, paraissent à la limite de la tumeur bénigne encapsulée, non envahissante et non destruc-

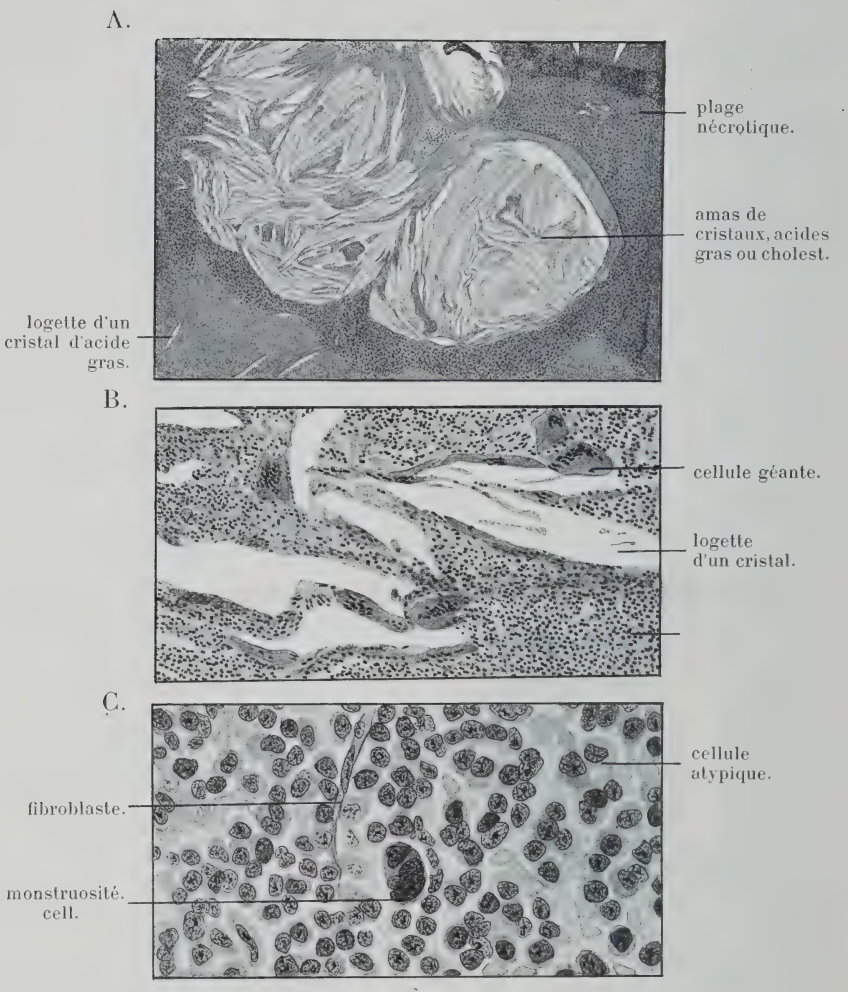


Fig. 45. — *Epithélioma de l'hypophyse* (*acromégalie*) (Roussy).

A l'autopsie d'un sujet acromégalique avec cécité, on trouva une tumeur ayant déformé la selle turcique et détruit entièrement l'hypophyse. Elle atteignait la taille d'une mandarine et poussait des prolongements dans les hémisphères cérébraux de chaque côté. Étant donnée la diversité d'aspect macroscopique suivant les régions de la tumeur, on dut prélever plusieurs fragments. Trois d'entre eux sont représentés ici.

A. Plage de nécrose importante, entourée d'une zone inflammatoire et dans laquelle on reconnaît les logettes lancéolées vides de cristaux de cholestérine ou d'acides gras : aspect de cholestéatome. Gr. : 20/1.

B. Un point de la figure A au fort grossissement permet de se rendre compte que les logettes des cristaux sont entourées par une gangue de tissu inflammatoire, et en contact même avec elles, on reconnaît des plasmodes géants multinucléés. Gr. : 100/1.

C. Les éléments de la tumeur où rien ne rappelle le tissu hypophysaire; on constate seulement une accumulation de cellules à noyaux volumineux finement réticulés par un réseau de chromatine, pourvus de nucléoles bien visibles. D'énormes monstruosités cellulaires caractérisent la néoformation maligne. Le stroma conjonctif est à peu près inexistant et les éléments tumoraux sont parfois dissociés par des globules rouges. Gr. : 500/1.

tive, et de la tumeur maligne rompant la capsule d'enveloppe pour envahir les tissus avoisinants. De volume pouvant atteindre une cerise, bombant sous la tente pituitaire, la tumeur se présente au microscope sous le *type papil-*

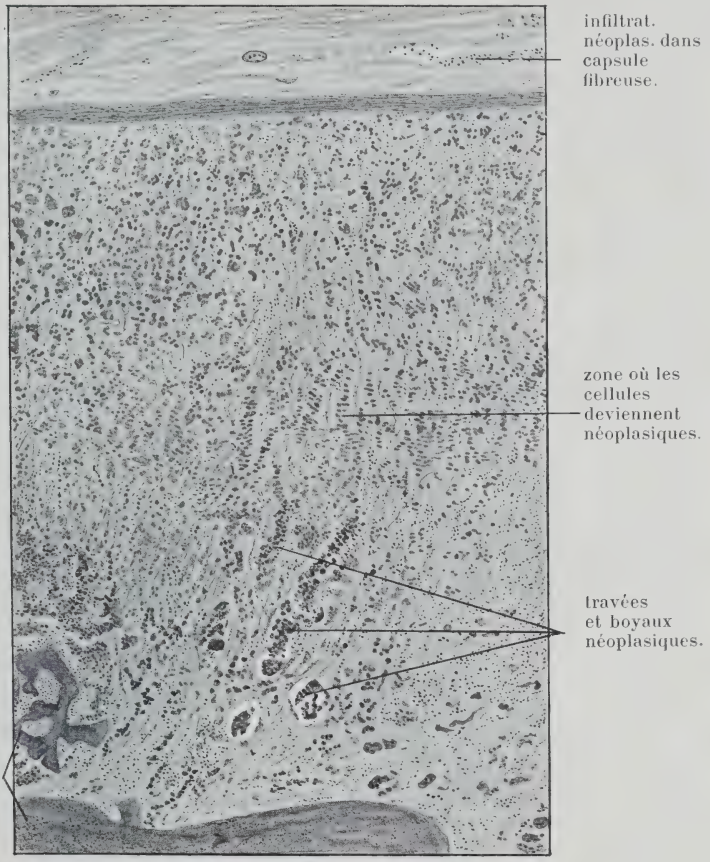


Fig. 46. — *Épithélioma de la surrénale. Gr. :* 50/1 (Roussy).

Tumeur bilatérale des surrénales chez un homme de 46 ans. L'autopsie permit de reconnaître deux blocs néoplasiques énormes occupant symétriquement les régions rénales droite et gauche. De ces masses on put extirper les deux reins, mais les capsules surrénales faisaient intimement corps avec les tumeurs. Le foie, la rate et les ganglions étaient le siège de nombreuses métastases.

De haut en bas on reconnait : 1° le tissu cellulo-graisseux d'enveloppe contenant quelques amas cellulaires néoplasiques; 2° la capsule fibreuse de la glande; 3° une large couche correspondant à la zone corticale de la surrénale. Seule, une certaine disposition trabéculaire rappelle encore la zone fasciculée. La morphologie cellulaire est profondément modifiée. Pas de spongiocytes; 4° plus bas apparaissent dans l'épaisseur du stroma de soutien, ici plus abondant, des traînées cellulaires irrégulières, foncées, formant parfois des îlots arrondis pleins : ce sont autant de boyaux néoplasiques dont on appréciera les caractéristiques cellulaires sur la figure suivante.

laire ou *végétant* avec de nombreuses travées conjonctivo-vasculaires soit accolées les unes aux autres, soit séparées. Sur ces travées s'ordonnent des cellules cylindro-cubiques à protoplasma granuleux chromophobes. A la

périphérie persiste souvent une notable quantité de tissu hypophysaire en hyperplasie, et nulle part encore dans la capsule d'enveloppe on ne trouve d'infiltration par les éléments néoplasiques. Nous classons ce type dans les *formes de transition* parce que, quoiqu'il s'agisse de tumeurs macroscopiques très appréciables, rien encore au point de vue histologique ne permet de les ranger parmi les épithéliomas proprement dits. Elles correspondent vraisemblablement au stade de transformation d'un adénome en épithélioma.

2° L'*épithélioma infiltré* correspond à une tumeur dépassant les limites de la selle turcique pour envahir la loge conjonctive et méningée, le chiasma optique, les vaisseaux carotidiens et l'encéphale. Ce sont les tumeurs à évolution extrêmement lente et qui se traduisent au point de vue clinique par le *syndrome acromégalique*. De consistance molle, de couleur non limitée, la tumeur présente des prolongements intra-craniens et souvent aussi des zones dégénérées. Au microscope, son aspect est extrêmement polymorphe et il est très difficile d'y retrouver en quelques points une structure rappelant le tissu glandulaire. Ordinairement elle est formée de petites cellules foncées, à noyaux très colorés, à protoplasma chromophile, sans orientation définie, agencées parfois sur les axes conjonctivo-vasculaires.

Les cellules présentent souvent des noyaux monstrueux et des mitoses atypiques. En de nombreux points existent des formations kystiques avec des zones de dégénérescence. Enfin on retrouve ici ou là, au voisinage des zones dégénérées, une ordination en rayons de roue des éléments cellulaires autour des vaisseaux : aspect périthélial.

Il existe en outre, au niveau de l'hypophyse, des *épithéliomas pavimenteux* dont on a rapporté quelques exemples. D'après Roussy et Clunet, il s'agit là de tumeurs développées aux dépens d'éléments épendymaires, cellules épendymaires aberrantes du lobe antérieur ou cellules épendymaires du lobe postérieur dont la structure est analogue à celle des tumeurs épendymaires développées au voisinage des ventricules latéraux. Ces épithéliomas doivent être rangés, par conséquent, dans le cadre des tumeurs hétérotopiques.

Epithélioma de la surrénale. — Nous ne parlerons que des tumeurs épithéliales développées aux dépens de la substance corticale ; celles de la substance médullaire se rattachent au groupe des tumeurs para-sympathiques qui seront traitées ailleurs.

Le cancer surrénalien primitif est relativement rare. Lecène en a relevé 45 observations. On en a publié depuis un certain nombre de cas dont 5 récents dus à Roussy et Leroux.

Les tumeurs de la surrénale atteignent parfois un volume considérable ; coiffant le rein, dépassant la ligne médiane, elles peuvent descendre jusque dans la fosse iliaque en refoulant tous les organes. Elles sont uni- ou bilatérales. La généralisation est fréquente et se fait dans la graisse sous-péritonéale et dans les organes voisins, rate, ganglions, etc....

Au point de vue histologique, l'épithélioma surrénalien cortical est formé par des cellules du type indifférencié, petites cellules à protoplasma granu-

leux foncé ; les cellules claires spongiocytaires manquent totalement. Par contre les monstruosités, les mitoses typiques et atypiques s'y retrouvent avec une intensité particulière. En certains points, il est possible parfois de

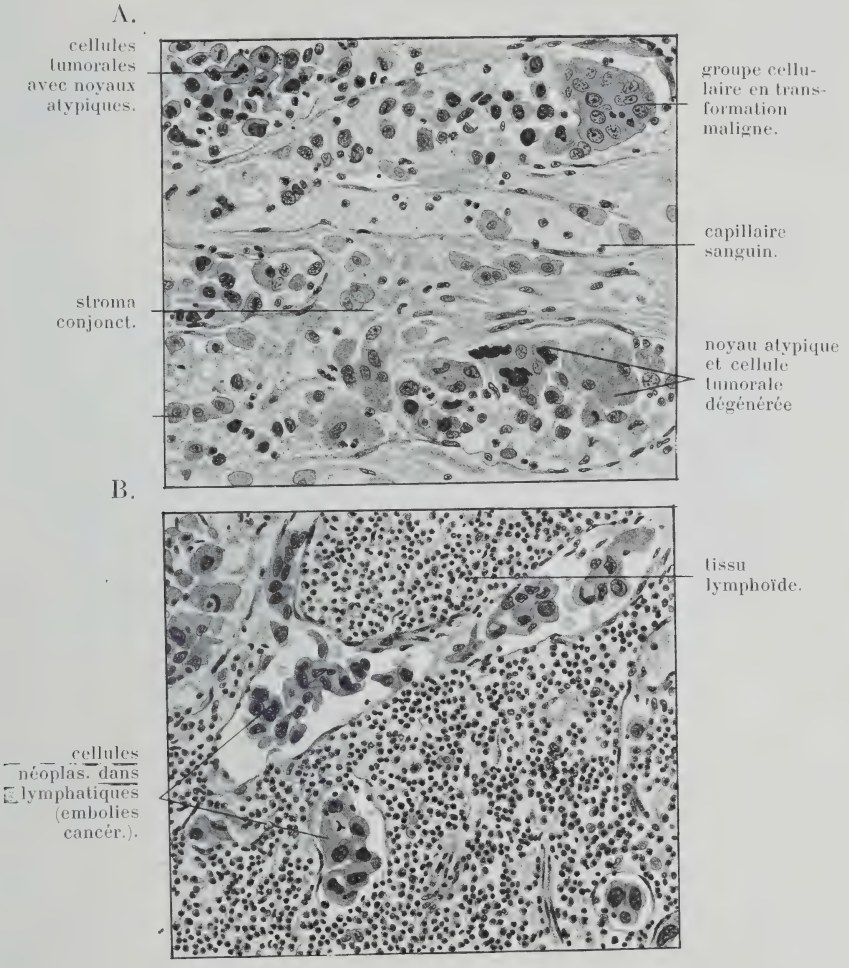


Fig. 47. — *Épithélioma de la surrénale. Gr.* 220/1 (Roussy).

A. Un point de la figure précédente. — Au centre, un capillaire sanguin ; en contact plus ou moins intime avec lui, on aperçoit soit des groupes cellulaires épithéliomateux compacts, soit des cellules isolées atypiques. Quelques-unes de ces cellules ont même franchi la paroi capillaire et pénétré dans la lumière, signature de métastases possibles et fréquentes.

Les caractères morphologiques des cellules sont très variables ; ce sont en général de grandes cellules à protoplasma homogène, non granuleux, sans surcharge graisseuse, mais dont les noyaux offrent les atypies les plus variées de forme et de coloration ; les monstruosités nucléaires sont fréquentes et on peut noter quelques figures de caryolyse.

B. Métastase ganglionnaire. — Une large fente lymphatique apparaît bourrée de cellules métastasiques reproduisant les mêmes variétés morphologiques que plus haut. Il s'agit ici d'une métastase ganglionnaire paravertébrale de la tumeur précédente.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

retrouver la filiation directe entre les travées cellulaires normales et les travées néoplasiques.

D. — *TUMEURS DES GLANDES GÉNITALES*

Il est impossible de se faire une idée précise des tumeurs du testicule ou de l'ovaire si l'on n'a pas présent à l'esprit le développement embryonnaire de ces organes. La nature de ces tumeurs en effet a été l'objet de travaux récents dus en France à Chevassu, Masson et Chenot et basés en grande partie sur l'embryogénèse.

Embryogénie. — Au début du développement embryonnaire, l'endoderme primitif donne naissance au mésoderme et à la cavité cœlomique. Du mésoderme se différencie une souche épithéliale dont les aboutissants principaux sont, dans les zones métamériques supérieures, la cortico-surrénale, dans les zones inférieures, l'épithélium germinatif : tous deux reliés par le canal de Wolff. De l'épithélium germinatif primordial partent bientôt des tubes pleins qui s'enfoncent dans le mésoderme adjacent (tubes germinaux). A ce moment, dans l'épithélium germinatif se fait une première différenciation en grosses et en petites cellules germinatives. Les tubes ou bourgeons germinaux prolifèrent pour constituer dans la profondeur de la cavité cœlomique une glande génitale indifférenciée (corps de Wolff) de caractères bi-sexuels (gamétophytes mâles et femelles). A partir de ce stade le développement de la glande sexuelle est différent suivant le sexe.

Chez l'homme, la partie inférieure du canal de Wolff comprend surtout les petites cellules germinatives, les grosses ayant presque totalement disparu. Ces cellules s'abouchent aux tubes séminifères pour constituer la glande séminale, le testicule et l'épididyme comprenant un appareil germinatif (d'origine cœlomique) et un appareil de soutien (d'origine Wolffienne).

C'est probablement aux dépens de cet appareil de soutien que se différencie plus tard la glande interstitielle.

Chez la femme, l'abouchement entre le système Wolffien et le système cœlomique se fait de la même façon que chez l'homme, mais l'organe qui en dérive subit une transformation ultérieure par suite de la disparition presque complète des petites cellules germinatives et des cordons pleins constitués par elle. Les grandes cellules germinatives persistent au contraire, prolifèrent et forment à leur tour des cordons plus irréguliers, plus volumineux et plus clairs que les premiers ; le long de ces cordons persistent parfois quelques petites cellules germinatives. Ces cordons de Pflüger refoulent vers le hile ovarien le système Wolffien primitif et leurs cellules subissant une maturation évolutive constituent des ovocytes qui vont donner naissance aux ovisacs ou follicules primordiaux, puis aux follicules de de Graff.

L'épithélium ovarien superficiel continue, jusqu'à l'âge adulte, à donner naissance à des cordons germinatifs qui n'aboutissent que rarement à la formation de l'ovule.

Tumeurs du testicule

D'après l'embryogénèse on peut en distinguer trois types principaux :

Le séminome est une tumeur de volume variable, exceptionnellement envahissante à distance, et qui fait souvent des métastases dans le territoire pelvien ou abdominal tributaire du système lymphatique testiculaire. D'aspect homogène, de couleur rose ou blanchâtre avec de très fines traînées conjonctives, de consistance molle, le tissu tumoral rappelle de très

près l'aspect du tissu testiculaire normal. Cependant les zones hémorragiques sont particulièrement fréquentes, de même que les foyers de nécrose pouvant aboutir à la formation de pseudo-kyste sans paroi propre. L'absence de kyste vrai à paroi bien constituée est, d'après Chevassu, un caractère important du séminome qui permet de le différencier des tumeurs testiculaires d'origine congénitale.

Au point de vue histologique il s'agit d'une tumeur constituée par des travées ou des amas pleins de cellules d'aspect clair, tout à fait particulier.

Fig. 48. — *Séminome du testicule chez un sujet de 38 ans.*
(Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique).

Leur protoplasma finement granuleux, se teinte faiblement par les colorants; leur limite est marquée par un liseré périphérique net. Le noyau central montre souvent des figures de division typique ou atypique. On sait que les figures de caryocinèse sont fréquentes à l'état normal dans l'épithélium séminal (spermatocytes).

Dans les formes de début du séminome, on saisit souvent sur les coupes l'origine du néoplasme qui se fait aux dépens des cellules séminales, notamment des spermatogonies (cellules indifférenciées de la couche externe).

A noter l'extrême fragilité des éléments cellulaires de la tumeur qui peuvent apparaître fragmentés par défaut de fixation; seuls alors, les noyaux fortement colorés sont visibles. D'où l'erreur anciennement commise : le noyau seul colorable et entouré d'une très fine couronne protoplasmique avait fait prendre ces éléments pour des cellules du type lymphocyte et considérer à tort la tumeur comme un lymphocytome (ou lymphadénome).

Le stroma conjonctif très grêle est extrêmement riche en néovaisseaux, d'où la fréquence des hémorragies.

La tumeur Wolffienne se présente anatomiquement sous un aspect très semblable à la précédente dont il est difficile de la différencier macroscopiquement. Elle est quelquefois de teinte plus foncée, bleuâtre ou brunâtre, présente de nombreux kystes et fait souvent des métastases.

Au microscope, le néoplasme est formé d'éléments cylindriques ou cubiques dont l'ordination rappelle parfois celles des cellules de la capsule de Bowmann du glomérule de Malpighi; d'autres fois elle revêt l'aspect

Fig. 49. — *Épithélioma végétant de l'ovaire droit (pièce opératoire). (Coll. du Labor. d'Anatomie pathologique).*

typique d'un épithélioma alvéolaire ou papillaire à cellules cylindriques basses fortement colorées.

La tumeur interstitielle, rare, souvent très volumineuse, lobulée, de teinte blanc jaunâtre, rarement hémorragique a une consistance ferme; elle est localement envahissante.

Histologiquement, elle est formée de cellules d'aspect épithélial, disposées en rangées parallèles ou sans ordre, séparées par un stroma très peu abondant. Les noyaux, de volume moyen, sont plutôt clairs; le protoplasma est riche en glycogène sans pigments ni cristaux (Masson).

En somme, il s'agit d'un aspect rappelant de très près celui des tumeurs des glandes endocrines.

Tumeurs de l'ovaire

Elles comprennent deux groupes distincts :

1° *Les Tumeurs germinatives* (tumeurs solides), d'aspect variable, souvent symétriques, parfois très volumineuses, se généralisent rarement par métastase; leur teinte varie du blanc au rouge violacé par suite de la fré-

quence des hémorragies. Le stroma conjonctif bien développé leur donne une consistance dure et homogène.

Elles sont composées, du point de vue histologique, de cellules petites

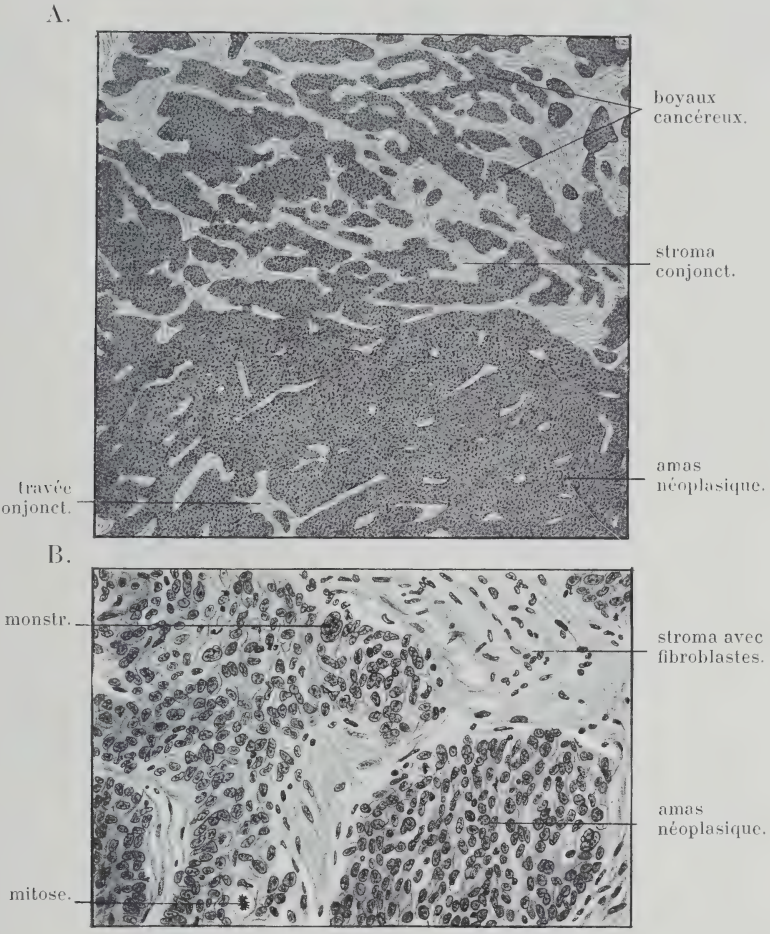


Fig. 50. — *Épithélioma infiltré de l'ovaire* (Roussy).

Type de tumeur solide, compacte par opposition aux tumeurs kystiques. Les masses épithéliomateuses sont ici pleines, abondantes, ne laissant souvent entre elles qu'un mince stroma conjonctif. Pas trace d'organisation kystique ; mais les monstruosités cellulaires et l'abondance des mitoses révèlent une néoplasie maligne. L'origine de ces formes épithéliomateuses semble devoir être recherchée dans l'épithélium germinatif périovarien avant la différenciation ovulaire, ou même dans les organes embryonnaires antérieurs, tels que les tubes de Pflüger.

A. Aspect à un faible gross. : 25/1. — B. Fort gross. : 220/1.

ou moyennes, à gros noyaux fortement colorés et à protoplasma peu abondant. Les éléments cellulaires sont disposés en travées, en amas alvéolaire ou en revêtement kystique.

La morphologie des éléments constituants est assez variée suivant les tumeurs. C'est ainsi que l'on a pu individualiser tantôt de petites cellules

rondes disposées en cordons, en amas plus ou moins circulaires, ou en revêtements kystiques (*Phlügerome*, *folliculome*) tantôt des cellules plus volumi-

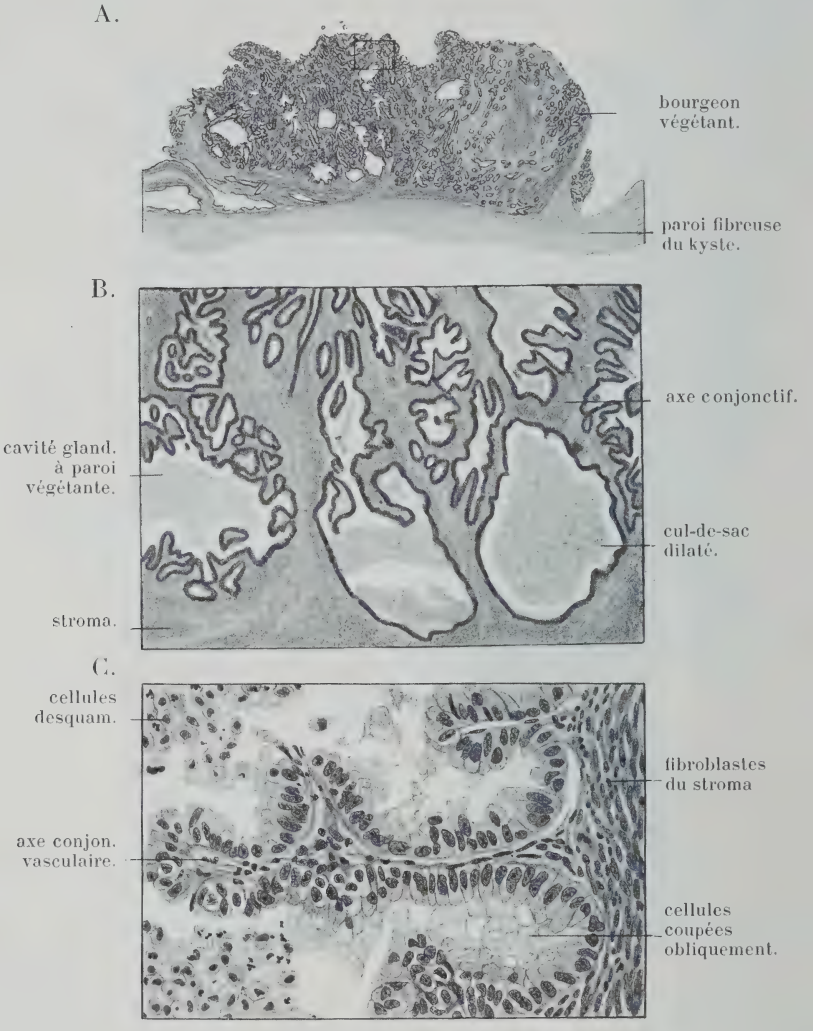


Fig. 51. — *Kyste végétant de l'ovaire* (Roussy).

Vaste poche kystique dont un fragment représenté en A montre une végétation papillaire assez richement découpée, faisant saillie dans l'intérieur de la cavité (Gr. : 4/1). Au fort grossissement (B et C, 25/1, 220/1) rien ne permet de soupçonner une transformation cancéreuse, les cellules épithéliales cylindriques à noyau basal, type muqueux, sont régulièrement disposées en palissade, et n'offrent aucune anomalie morphologique. Les cavités où pénètrent les végétations papillaires peuvent se trouver distendues par la sécrétion muqueuse et former des poches kystiques secondaires aboutissant alors au kyste multiloculaire.

neuses claires, rappelant l'ovule (*ovocytome*). Il existe un type un peu particulier de *tumeurs solides a cellules claires*; ces cellules ont pu être rapprochées morphologiquement des cellules du seminome du testicule.

Pour Masson et Chonet : « leur origine semble devoir être placée dans l'inclusion embryonnaire au niveau de la glande génitale non encore sexuel-

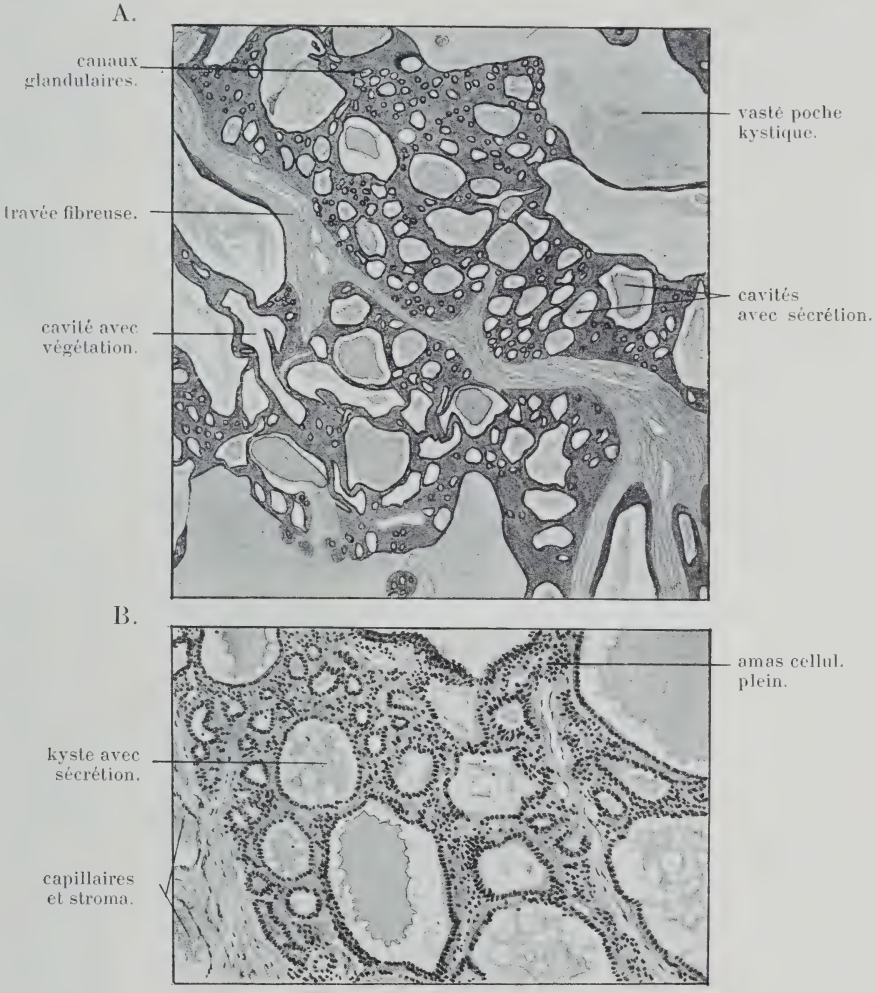


Fig. 52. — *Épithélioma kystique de l'ovaire* (Roussy).

Ici la tumeur présente souvent une consistance plus solide, elle est cependant formée de kystes plus ou moins volumineux. Le stroma conjonctif forme d'épaisses travées creusées de cavités; celles-ci sont tapissées en général par une couche de cellules cubiques. Enfin, à côté de ces kystes, on distingue de nombreux amas cellulaires pleins qui représentent les points en évolution, encore indifférenciés.

A. Vue d'ensemble. Gr. : 25/1. — B. Détail de la prolifération épithélal kystique. Gr. 100/1.

lement déterminée de cellules de l'épithélium germinatif au stade d'hermaphrodisme ».

Les *tumeurs du corps jaune*, composées de cellules à lutéine constituent des exceptions et donnent encore actuellement prise à la discussion.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Souvent l'origine de ces tumeurs est impossible à préciser, et l'aspect est celui de l'*épithélioma infiltré*.

Les débris Wolffiens refoulés vers le hile de l'organe peuvent être aussi l'origine de tumeurs, (tumeurs du *parovaire*) ; beaucoup plus rares que celles du testicule, elles en présentent les mêmes caractères.

2° *Les Tumeurs papillaires ou kystiques*, peuvent se présenter séparément ou réunies ; ceci n'a rien qui doive nous surprendre, si l'on se rappelle leur origine commune aux dépens de l'épithélium germinatif superficiel (tissu de régénération physiologique de l'ovaire ; Malassez).

Elles comprennent :

a) *L'épithélioma papillaire kystique* formé d'une quantité variable de kystes ou végétations. Celles-ci sont, les unes endo-kystiques, les autres exokystiques. Le contenu est formé par un liquide jaune chocolat ou quelquefois ressemblant à du miel et renfermant des sels, des graisses, de la paralbumine et des cellules plus ou moins altérées.

Au microscope, les proliférations papillaires sont formées par des axes conjonctifs formés de fibrilles collagènes, lâches et riches en éléments cellulaires. Sur ces axes sont agencées, une ou plusieurs couches cylindro-cubiques qui peuvent, mais rarement, présenter les atypies nucléaires de la cellule cancéreuse.

On trouve toutes les formes de transition entre les kystes simples de l'ovaire, les kystes papillaires qui, comme les papillomes, sont souvent des tumeurs bénignes et les kystes végétants dont on vient de parler et qui souvent se généralisent et récidivent après ablation.

b) *Les tumeurs végétantes de l'ovaire*, habituellement solides, sont constituées par des végétations papillaires sans cavité kystique visible à l'œil nu formées de masses charnues, de teinte rosée, d'aspect transparent, gélatiniforme, elles forment des bourgeons pédiculés. Presque toujours bilatérales, ces tumeurs ont une tendance tout à fait particulière à se greffer sur le péritoine abdominal. Elles peuvent faire des métastases par voie sanguine ou lymphatique.

Au point de vue histologique, leur structure est très sensiblement la même que celle des végétations de l'épithélioma kystique. Peut-être les cellules sont-elles plus hautes, plus cylindriques, ce qui permet de penser que la tumeur provient de l'épithélium cylindrique de revêtement de l'ovaire.

TUMEURS CONJONCTIVES

FIBROME

Le fibrome est généralement une tumeur arrondie, lobulée, à surface lisse, de couleur blanc nacré, de consistance dure. A la section la tumeur est sèche, sans suc de raclage et présente des tourbillons caractéristiques. Le siège d'élection en est le derme de la peau, le tissu cellulaire sous-cutané, les aponévroses, le chorion des muqueuses, les méninges, les nerfs et les viscères.

La structure du fibrome est homogène. Il est formé de fibroblastes adultes, pour la plupart, avec fines bandes de tissu collagène et présence

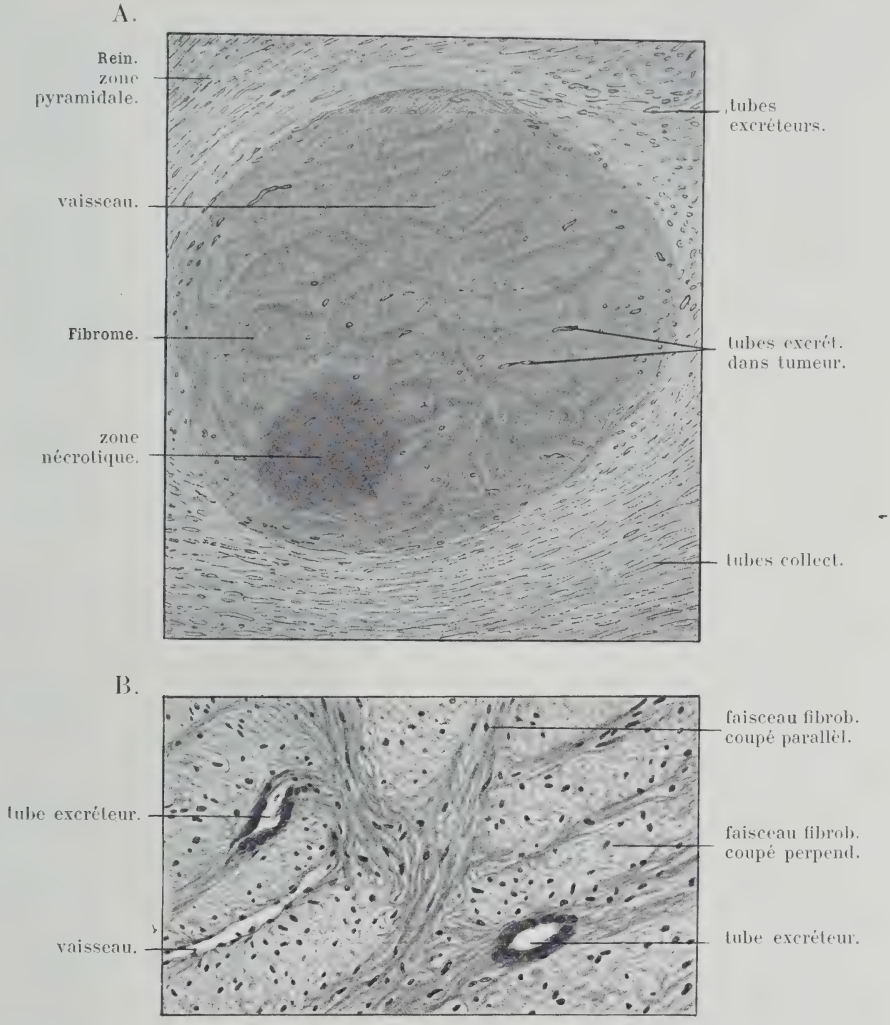


Fig. 55. — *Fibrome de la pyramide du rein* (Roussy).

Tumeur bien limitée formée de tourbillons conjonctifs purs entremêlés. Les éléments cellulaires sont assez nombreux, mais de morphologie normale ; le réseau fibrillaire collagène est important ainsi que peuvent le mettre en évidence les colorations électives. Les capillaires sont du type adulte et comportent un endothélium bien différencié, entouré d'une fine lame fibrillaire collagène. La néoformation écarte les éléments du tissu, en l'espèce les tubes du rein.

A. Vue d'ensemble. Gr. : 25/1. — B. Structure fibroblastique du fibrome. Gr. : 220/1.

de vaisseaux adultes. Les cellules et les fibres forment des faisceaux qui se croisent en tous sens ; aussi sur les coupes voit-on des faisceaux coupés tantôt en long, tantôt en travers.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Variétés. — Le fibrome pur existe, mais il se rencontre le plus souvent plus ou moins modifié par des processus de dégénérescence divers. On peut ainsi distinguer :

Le *fibrome œdémateux*, très fréquent, appelé encore *fibro-myxome*. Ici les fibroblastes prennent un aspect étoilé avec fins prolongements fibrillaires; les fibrilles collagènes sont dissociées par l'exsudat œdémateux et souvent réduites à de fins filaments qu'il faut rechercher à un fort grossissement. — (Exemple : *fibrome mou de la peau* ou *molluscum pendulum*; *fibrome péri-canaliculaire du sein.*)

Le *fibrome calcaire* est un fibrome dans lequel les fibroblastes ont pour la plupart disparu; d'où l'absence presque complète de noyaux cellulaires. Ceux qui persistent sont souvent pycnotiques. La tumeur est constituée par de larges lamelles de tissu collagène parsemé de fentes polygonales répondant à des cristaux d'acide gras ou de cholestérine. Enfin, ici ou là, on note la présence de sels calcaires, colorables en violet foncé par l'hématéine.

Le *fibrome kystique* se présente comme une tumeur dure, blanc nacré à la périphérie, molle et rosée à son centre et contenant parfois un liquide séreux. Au microscope, c'est un fibrome typique avec fibroblastes relativement minces à la périphérie; au centre, on voit une masse plus ou moins amorphe, dégénérée par défaut de vascularisation.

Les *fibromes complexes*. Sans avoir jamais la structure composite des tissus inflammatoires, les fibromes peuvent être constitués par des fibroblastes sécrétant du collagène, et en plus par :

a) *du tissu glandulaire* : *fibro-adénome*;

b) *des vaisseaux embryonnaires* : *fibro-angiome*, le tissu fibreux ou fibroblastique peut être associé à des vaisseaux embryonnaires (*angio-fibrome capillaire*) ou à des lacunes à paroi embryonnaire (*angio-fibrome caverneux*);

c) *des fibres musculaires lisses* : *fibro-myome* (utérus, ovaire) qui est formé de tissu musculaire lisse et de tissu conjonctif dont la différenciation est difficile à faire à un faible grossissement et pour laquelle il faut souvent recourir à des colorations électives; v. Gieson, trichromique de Masson;

d) *du tissu nerveux* : *neuro-fibrome* comme la *Neuro-fibromatose* ou *Maladie de Recklinghausen*, formée de dermo-fibromes et de neuro-fibromes. Les neuro-fibromes de la maladie de Recklinghausen (qui est une maladie nævique) n'ont pas la même structure dans tous les cas : tantôt il s'agit de tumeurs de nature conjonctive, *fibromes*; tantôt de nature nerveuse, *ganglio-neuromes*; tantôt de tumeurs névrogliques, *gliomes* (Lhermitte). Souvent ces formes sont associées entre elles, ainsi qu'à des troubles de la pigmentation cutanée.

Diverses formations conjonctives offrent la structure du fibrome, mais s'en distinguent en ce que leur rapport avec l'inflammation peut être nettement établi. Elles rentrent ainsi dans la classe des *pseudo-tumeurs inflammatoires*. Ce sont :

Les *chéloïdes* qui correspondent dans la série conjonctive à ce que sont les papillomes dans la série épithéliale. Développées sur des brûlures, des

syphilides, des plaies banales, et surtout des lésions tuberculeuses, elles récidivent après ablation, mais sans envahissement ni métastase. Nettement liées par leur étiologie au processus inflammatoire, les chéloïdes ont cependant la structure homogène du fibrome pur.

Le *fibrome dit lamellaire* (capsule du rein, de la rate, plèvre, foie, etc.), est constitué par des lamelles extrêmement denses de tissu collagène; pauvre en cellules il renferme souvent des cristaux d'acides gras, des amas calcaires et des cristaux d'hématoïdine. Il ne s'agit pas d'une tumeur, mais d'une réaction scléreuse en rapport avec l'inflammation.

On peut trouver tous les stades de transition entre le fibrome, tumeur essentiellement bénigne, et le sarcome, tumeur maligne. Le caractère malin sera souligné suivant les cas, soit par l'évolution clinique sans envahissement et destruction des tissus voisins, soit aussi par l'aspect histologique où l'on retrouve les modifications cellulaires signalant l'évolution maligne.

Ainsi le *fibrome naso-pharyngien* présente la structure du fibrome plus ou moins œdémateux (fibroblastes avec épaisses lamelles de tissu collagène et vaisseaux adultes); il ne fait pas de métastase, mais envahit et détruit les tissus voisins. Il se développe aux dépens du périoste de la base du crâne et est surtout fréquent chez les jeunes gens.

LIPOME

Le lipome est une tumeur encapsulée, formée par des cellules graisseuses groupées en lobules et coordonnées par rapport à des axes conjonctivo-vasculaires.

Cette définition permet d'éliminer l'accumulation de tissu graisseux qui constitue l'*adipose simple*, dans laquelle il n'y a ni encapsulation, ni lobulation, ni ordination par rapport à des axes conjonctivo-vasculaires.

Suivant son siège, on peut distinguer les lipomes sous-cutanés, les plus fréquents (cou, nuque, dos, lombes, fesses); les lipomes musculaire; sous-muqueux (rare); sous-périosté, intra-osseux; périglandulaire (glande mammaire, péritoine, rein); péritonéal (mésentère, hernie); intra-parenchymateux (exceptionnel).

Le *lipome sous-cutané circonscrit* est une tumeur arrondie, lobulée, mobile sous la peau et sur les plans profonds, molle, pseudo-fluctuante (parfois crépitante). A la coupe, il a la couleur et l'aspect du tissu graisseux normal.

Histologie. — La tumeur comprend :

1° Des axes conjonctivo-vasculaires avec plus ou moins de tissu conjonctif autour de vaisseaux adultes.

2° Des lobules formés de cellules graisseuses adultes, c'est-à-dire cellules arrondies dont le protoplasma est représenté par une volumineuse goutte de graisse et dont le noyau aplati est refoulé à la périphérie. Sur les préparations traitées par les méthodes ordinaires, après inclusion à la paraffine, la graisse a été dissoute par les alcools et la cellule paraît vide de contenu; seul persiste le noyau et le fin liséré périphérique cellulaire. Sur coupes traitées par l'acide osmique, la graisse est fixée et colorée en noir; sur celles faites

par congélation et colorées par le Sudan, elle apparaît en rouge orangé, par le bleu de Nil, en rose.

3° Des lobules formés de cellules graisseuses jeunes où les cellules sont

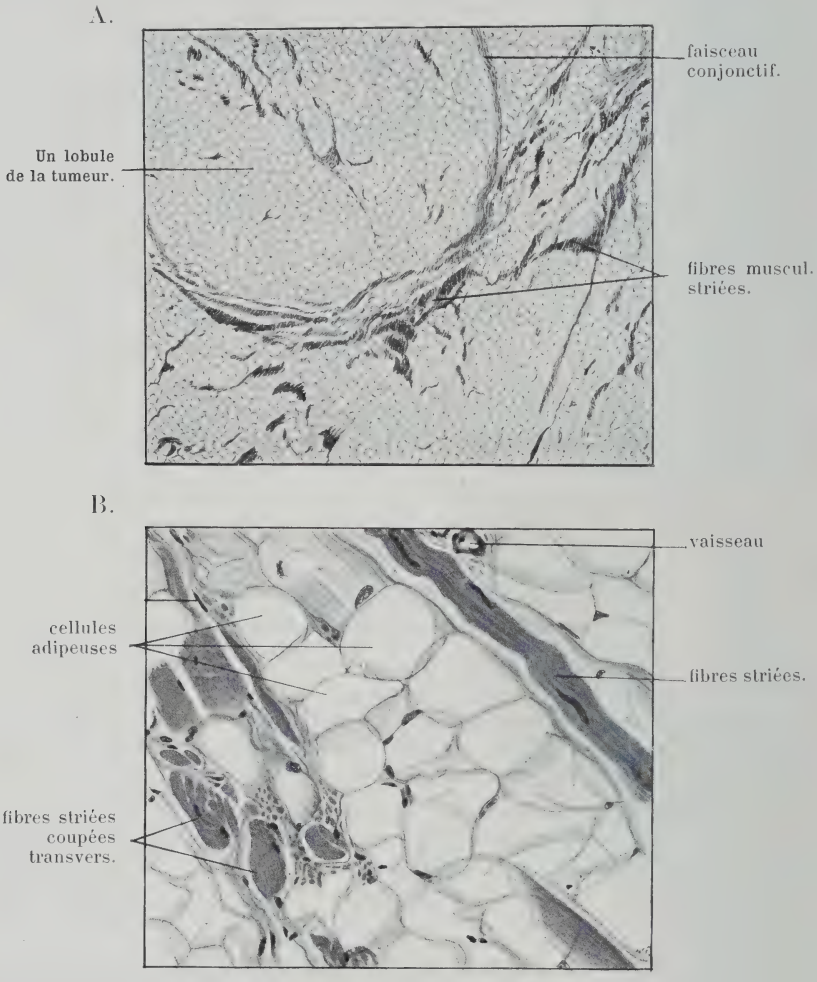


Fig. 54. — *Lipome musculaire* (Roussy).

A. — Aspect général d'un lobule de la tumeur. Celle-ci est composée de tissu graisseux (cellules adipeuses à noyau refoulé le long des membranes protoplasmiques), soutenu par une charpente conjonctive la divisant en une série de lobules arrondis. De place en place on aperçoit encore quelques traînées irrégulières de fibres musculaires striées qui sont dissociées par la néoformation graisseuse (Gr. 25/1).

B. — Un fort grossissement (220/1) montre les grandes cellules graisseuses claires dont on ne retrouve que la membrane d'enveloppe et le noyau collé à la paroi. La substance grasse dissoute par les produits d'inclusion a disparu, laissant vide le centre de la cellule. Les fibres musculaires striées sont dissociées et refoulées.

encore vacuolaires et renfermant plusieurs gouttelettes de graisse; ce sont les lobules d'accroissement.

Les deux tissus, graisse adulte et graisse jeune, sont souvent intriqués

la graisse adulte existe seule dans les vieilles tumeurs. Les éléments jeunes se voient dans les tumeurs en évolution.

Variétés. — Le *lipome diffus*, non encapsulé, se confondant avec le tissu graisseux voisin, se rencontre surtout à la nuque où il est plus rare que le lipome circonscrit.

Les *lipomes symétriques* correspondent à une maladie dystrophique comparable à ce qu'est au fibrome la neurofibromatose de Recklinghausen. L'ordination topographique périphérique serait réglée par une atteinte du système nerveux central (topographie radiculaire). C'est encore un type de maladie nævique.

Pour certains auteurs la topographie serait réglée par le siège des ganglions (adéno-lipomatose de Launois et Bensaude). Il y aurait alors soit métaplasie directe des éléments lymphoïdes en éléments graisseux, soit pénétration du tissu graisseux dans les ganglions lymphatiques.

Lipomes complexes. — On peut décrire le *fibro-lipome*, dans lequel le tissu conjonctif est plus abondant que dans les lipomes purs; l'*anglio-lipome* ou *lipome télangiectasique*, dans lequel il y a prolifération et abondance de néo-vaisseaux associée au tissu graisseux; le *lipome calcifié* relevant d'un processus de nécrose de la tumeur avec surcharge de sels calcaires.

Il faut distinguer des lipomes vrais — tumeurs bénignes dont les rapports avec le processus inflammatoire ne sont pas jusqu'ici démontrés — les formes suivantes qui relèvent nettement d'un processus inflammatoire.

La *scléro-lipomatose*, fréquente autour des parenchymes (scléro-lipomatose périrénale, scléro-lipomatose péricæcale en rapport fréquent avec la tuberculose).

Les *lipomes arborescents des synoviales articulaires*, directement en rapport avec une inflammation chronique de la synoviale, le plus souvent de nature tuberculeuse.

Le lipome est le type de la tumeur bénigne qui ne se transforme en cancer que très exceptionnellement.

Il existe cependant des tumeurs très malignes du tissu cellulo-graisseux qui, histologiquement, sont constituées par des lobules graisseux adultes, des lobules graisseux formés de cellules jeunes vacuolaires, des amas cellulaires pleins constitués par des fibroblastes ou par des cellules conjonctives arrondies du type des sarcomes.

Ces tumeurs s'accroissent rapidement, font des métastases et récidivent après ablation : ce sont les *lipo-sarcomes* ou *lipomes malins*.

ANGIOME

L'angiome est une tumeur constituée par des vaisseaux néoformés, à structure capillaire, artérielle ou lacunaire. On l'appelle aussi *hémangiome*.

Il se rencontre au niveau : de la peau ou du tissu cellulaire sous-cutané

où il forme les *taches de vin* ou *envies* (tête, face, lèvre, oreille, paupière, front, cou); des muscles (langue, joues, plancher buccal, vessie, tissu musculaire); des os et des viscères (foie, mamelle, rate, poumon, etc...).

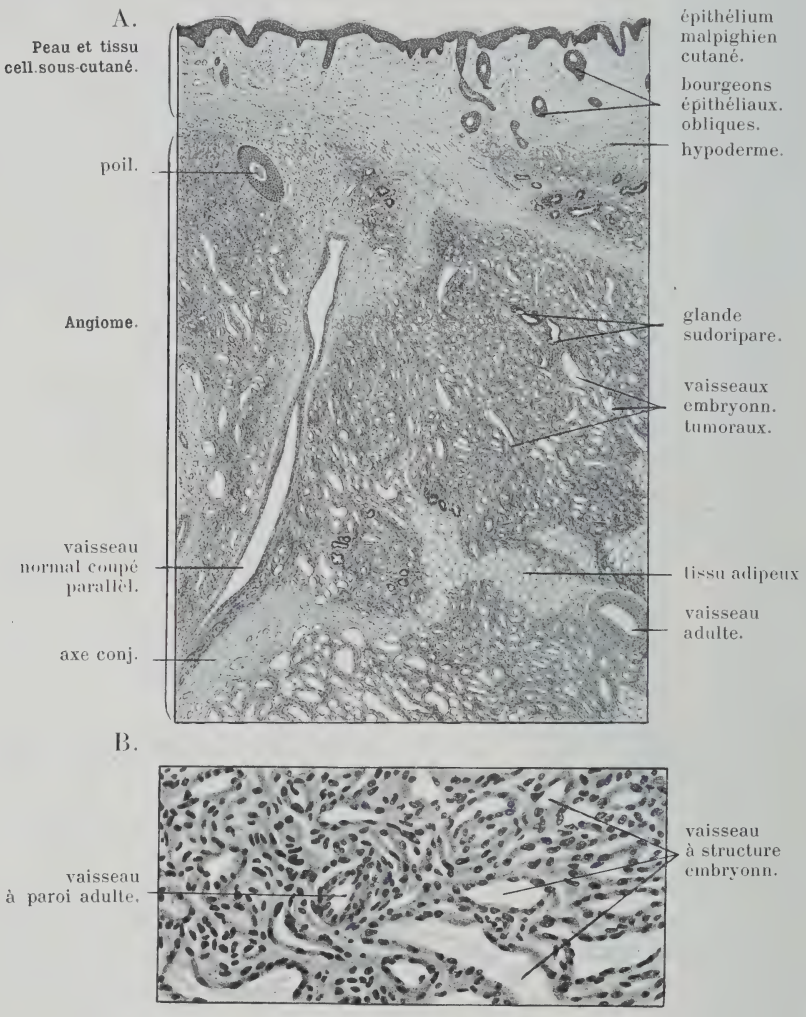


Fig. 55. — *Angiome capillaire du front* (Roussy).

A. — *Vue d'ensemble de l'angiome. Gr. :* 25/1.
B. — *Détails des vaisseaux embryonnaires. Gr.* : 220/1.

Petite tumeur développée chez un nourrisson de 17 mois. Elle avait débuté à l'âge de 6 mois, et passé de la taille d'une tête d'épingle au volume d'une cerise. Couleur rouge violacé. Pièce opératoire.

Au-dessous du derme, dans l'épaisseur de l'hypoderme, apparaît la tumeur composée d'une masse importante d'orifices capillaires séparés par un tissu conjonctif jeune, riche en éléments cellulaires et dépourvu de fibres collagènes.

Au fort grossissement (B), on voit que les capillaires sont du type embryonnaire, les cellules qui les limitent ne sont pas encore différenciées et sont les cellules mêmes du tissu jeune qui les entoure.

Il comprend différents types :

1° *L'angiome simple* est une tumeur lobulée remplie de sang et formée de capillaires nombreux, dilatés, flexueux, à parois plus ou moins différenciées, poussant souvent des diverticules, ordinairement pelotonnés sur eux-mêmes. Les cellules endothéliales des capillaires sont tantôt aplaties, tantôt hautes, cubiques. Parfois il existe des parois musculaires qui renferment plus ou moins d'élastine ; ordinairement la structure est musculaire.

D'après la circulation on peut distinguer des *angiomes rouges* ou *artériels*

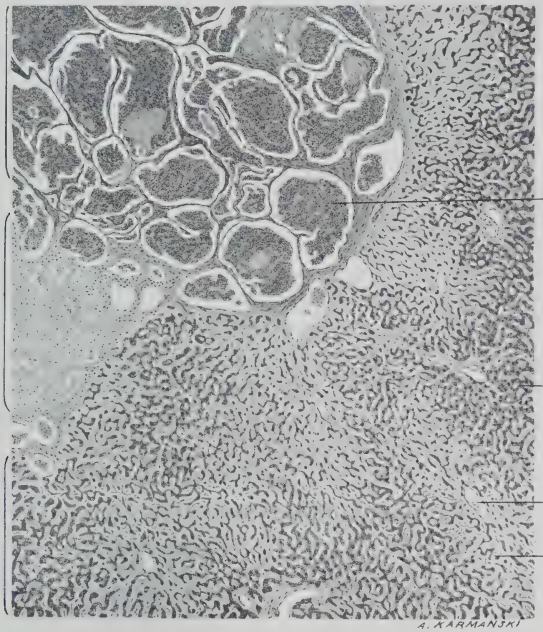


Fig. 56. — *Angiome caverneux du foie. Gr.* : 25/1. (Roussy).

La tumeur de la grosseur d'une cerise, présentait une teinte rouge brun caractéristique. On distingue à gauche et en haut le réseau conjonctif à mailles larges et irrégulières qui circonscrit les lacunes sanguines. Cette tumeur bien limitée, d'évolution lente, est séparée du parenchyme hépatique par une capsule conjonctive par endroit, assez épaisse.

dans lesquels le sang circule facilement et conserve les caractères du sang artériel, et des *angiomes bleus* ou *veineux*, à circulation difficile, qui ont la teinte bleue du sang veineux.

L'angiome simple est tantôt *circonscrit*, tantôt et plus souvent *diffus* ; dans ce dernier cas les capillaires néoformés poussent à la périphérie des pointes d'accroissement qui envahissent les tissus avoisinants.

Variétés. — On peut rencontrer : l'*angiome calcaire* par suite de thrombose et de formations d'angiolithes (pierre des vaisseaux) ; l'*angio-fibrome* et l'*angio-lipome* par association de tissus fibreux ou adipeux néoformés.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

2° *L'angiome caverneux* est une tumeur érectile, mal circonscrite, rappelant la structure des corps caverneux. Elle est formée de lacunes, de volume variable et limitées par une fine membrane à structure endothéliale. Entre les cavités, existent des travées conjonctives plus ou moins abondantes. Par leur amincissement et la dilatation des cavités elles créent l'*angiome kystique*.

LYMPHANGIOME

Constitué par des vaisseaux lymphatiques néoformés et dilatés, presque toujours congénital, le lymphangiome siège à la langue (macroglossie), à la lèvre (macrocheilie), à la joue, au plancher de la bouche, au cou, à l'aisselle ; plus rarement aux membres, à la paroi thoracique, aux fesses, au périnée.

Il comprend trois variétés :

Le *lymphangiome simple* qui est constitué par des canaux lymphatiques dilatés et disposés en amas. Les capillaires comprennent une fine paroi conjonctive et un endothélium aplati que l'imprégnation aux sels d'argent met bien en évidence.

Le *lymphangiome caverneux* qui est au lymphangiome simple ce que l'angiome caverneux est à l'angiome simple. Les parois des canaux dilatés forment de véritables cavités lymphatiques communiquant entre elles et donnant à la coupe l'aspect d'un tissu spongieux ou caverneux. Les cavités sont limitées par un stroma conjonctif d'épaisseur variable et par un endothélium plat. Il donne dans les mêmes conditions que pour l'hémangiome.

Le *lymphangiome kystique*, particulièrement fréquent au niveau du cou, où il constitue les *kystes séreux congénitaux du cou*. Il peut également s'observer au niveau de la nuque, de l'aine, de l'épaule, de l'aisselle, de la région sacro-coccygienne et même dans les viscères.

Les kystes sont uniloculaires ou multiloculaires, ils renferment un liquide citrin (lymphe) ; leur paroi, formée de tissu conjonctif plus ou moins épais, est tapissée intérieurement par un endothélium aplati.

Les lymphangiomes sont des tumeurs essentiellement bénignes.

OSTÉOME

Tumeur formée de tissu osseux, c'est-à-dire de cellules anastomotiques (ostéoblastes) sécrétant une substance anhiste, acidophile (osséine) qui s'imprègne de sel de chaux.

Il faut distinguer des ostéomes, les *exostoses* qui ne sont pas des tumeurs et dont les rapports directs avec les processus inflammatoires peuvent être facilement établis.

Tumeur dure, plus ou moins bien circonscrite, l'ostéome est constituée par des lamelles de tissu osseux adulte formant des canaux de Hawers mais à disposition plus irrégulière que dans le tissu osseux normal.

Suivant l'importance de ceux-ci, l'ostéome revêt trois types différents :

L'*ostéome compact* à structure analogue à celle de la diaphyse des os ;

l'*ostéome spongieux* à structure spongieuse analogue à celle des épiphyses et renfermant des lamelles osseuses abondantes ;

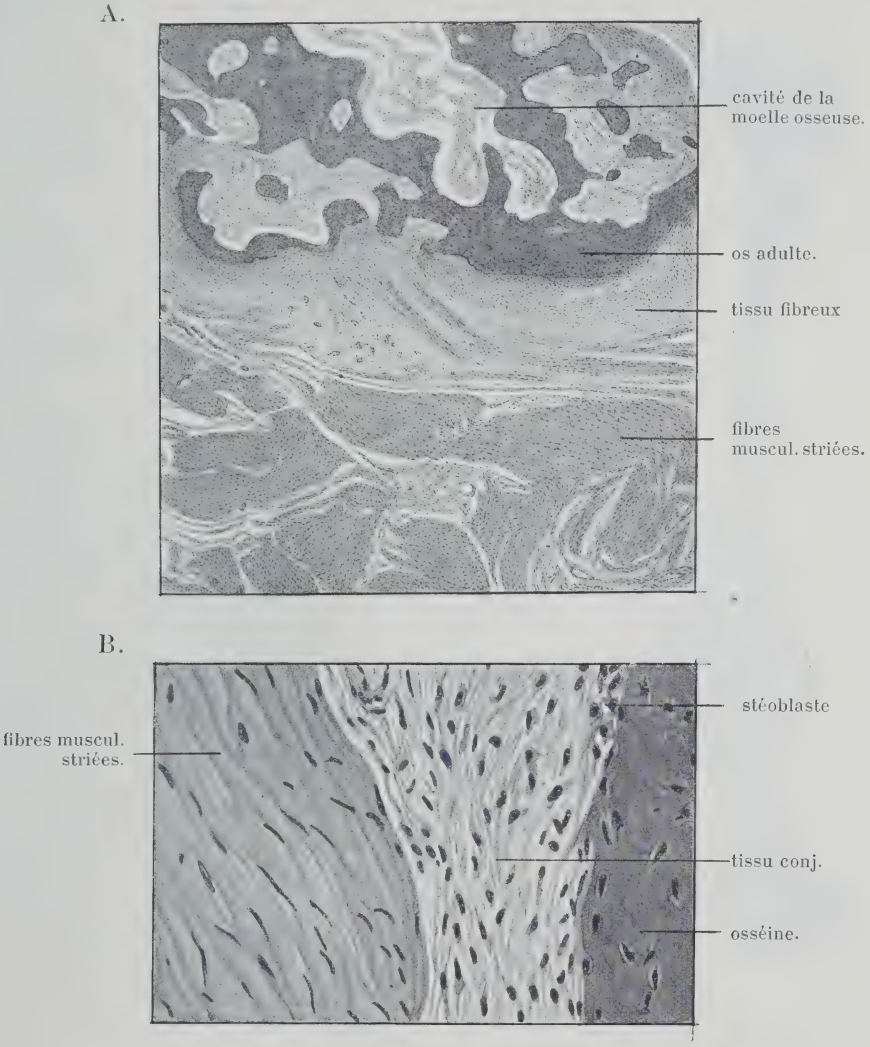


Fig. 57. — *Ostéome musculaire du brachial antérieur* (Roussy).

Tumeur développée dans l'épaisseur du muscle à la suite d'un traumatisme ancien.

A. — Dans une masse fibreuse, on voit de larges travées osseuses irrégulières, mais comportant néanmoins tous les attributs de l'os adulte, cavités médullaires et canaux de Havers. (Gr. 25/1.)

B. — Un fort grossissement (Gr. 220/1) montre le processus d'ostéogénèse : les cellules conjonctives sont peu à peu englobées dans la masse osseuse qui s'accroît ainsi, mais d'une façon extrêmement lente.

l'*ostéome éburné* formé de lamelles osseuses compactes sans espaces médullaires.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Variété suivant le siège. — On distingue : l'*ostéome du squelette* particulièrement fréquent au niveau des os longs ;

l'*ostéome musculaire* localisé au brachial antérieur, biceps brachial, muscle adducteur (ostéome des cavaliers). La formation du tissu osseux dans les muscles a été expliquée de deux façons différentes :

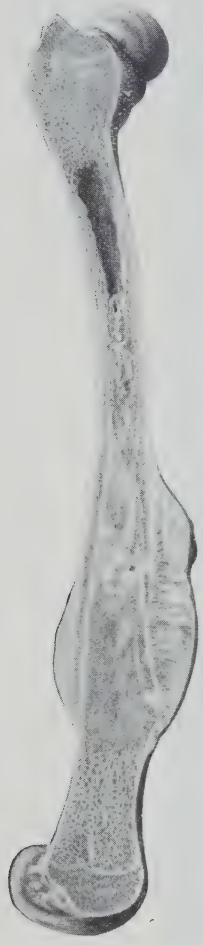


Fig. 58. — *Ostéo-sarcome périosté du fémur chez un enfant de 10 ans. (Coll. du Laborat. d'Anatomie pathologique).*

1° *Théorie de l'arrachement* d'un fragment de périoste au moment d'une fracture ou d'une luxation. Ce fragment entraîné dans un muscle édifie du tissu osseux par ostéogénèse périostée ;

2° *Théorie inflammatoire* (myosite ossifiante) par suite de traumatisme ou de processus inflammatoire. Le tissu conjonctif intra-musculaire peut subir différentes métaplasies et notamment la métaplasie osseuse. On sait d'ailleurs que c'est aux dépens du tissu conjonctif que se forment directement les os plats.

L'*ostéome des parenchymes* se voit dans le poumon, le foie, les corps caverneux de l'urètre, les surrénales, les méninges, etc. Il s'agit parfois de tissu osseux adulte, le plus souvent de tissu ostéoïde (tissu osseux jeune).

La formation du tissu osseux dans les parenchymes peut s'expliquer soit par un vice de développement avec persistance de quelques éléments ostéogènes (théorie congénitale), soit par une transformation du tissu conjonctif intra-parenchymateux en tissu osseux sous l'action d'un processus inflammatoire (métaplasie).

L'ostéome fait souvent partie des tumeurs mixtes; le tissu osseux ou ostéoïde est fréquent dans les embryomes : testicule, ovaire, etc.

L'*exostose ostéogénique* est une maladie dystrophique et un nouvel exemple de maladie nævique. Elle est au tissu osseux ce que la *fibromatose* de Recklinghausen est au tissu fibreux, la *lipomatose* symétrique au tissu adipeux.

C'est une affection congénitale avec formation d'ostéomes multiples le plus souvent à disposition symétrique.

CHONDROME

Tumeur formée de tissu cartilagineux adulte formant souvent des lobules et orienté suivant des axes conjonctivo-vasculaires.

C'est une tumeur unique ou souvent multiple, de consistance dure, masi élastique à la périphérie, lisse, bosselée sur coupe macroscopique.

Au niveau des os courts (main et pied) on observe le *chondrome interne* ou l'*enchondrome*. Il est rare là où existe normalement du cartilage (bronches, poumon, côtes), ainsi qu'au niveau des os longs, tibia, fémur.

Le *chondrome externe* ou *périchondrome* siège au niveau des os longs et plats.

Il a la structure du cartilage hyalin normal dont il se différencie par l'absence ou la rareté de l'ordination sériée des capsules cartilagineuses qui sont plus volumineuses avec noyaux souvent monstrueux et par la pré-

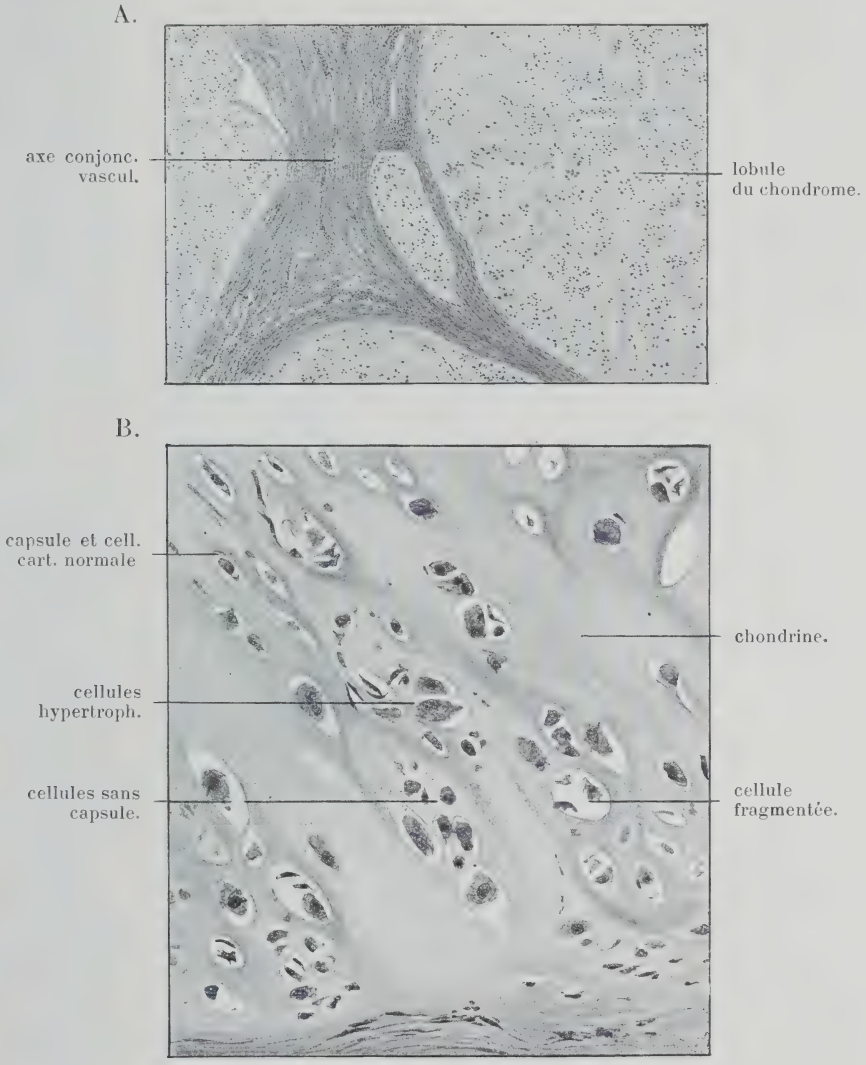


Fig. 59. — *Chondrome hyalin du genou* (Roussy).

A. — Un faible grossissement (Gr. 25/1) montre l'aspect lobulé de la tumeur parcourue par des travées fibreuses, épaisses et serrées; on n'y retrouve ni l'ordination sériée du cartilage normal ni la régularité des capsules noyées dans la chondrine.

B. — A côté de cellules cartilagineuses sensiblement normales, isolées dans leur capsule, on note de véritables monstruosités, soit de volume, soit de forme. Il convient cependant d'en excepter les fragmentations cellulaires artificielles dues à un défaut de fixation. (Gr. 220/1.)

On remarque d'autre part que si la majorité des cellules se sont creusées des logettes, quelques-unes sans capsule et isolées au milieu de la chondrine représentent des chondroblastes jeunes en évolution.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

sence d'axes conjonctivo-vasculaires pénétrant le tissu et lui donnant un aspect lobulé.

Variétés et dégénérescence. — Le *chondrome à cellules ramifiées* forme

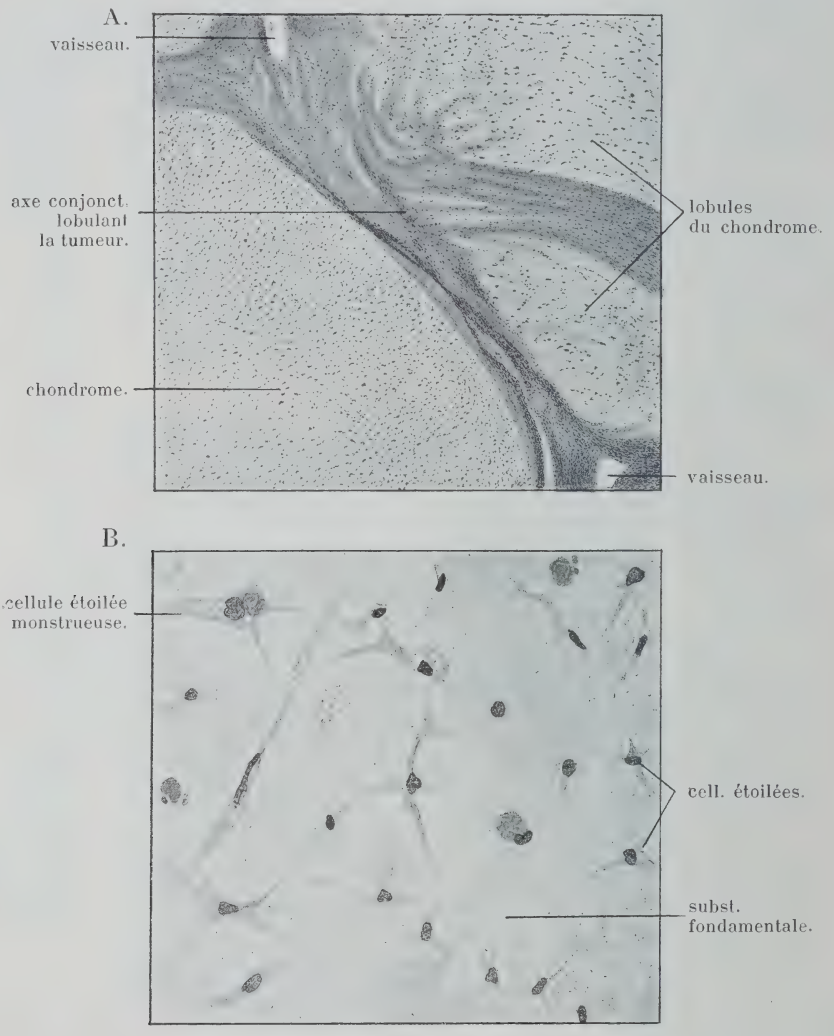


Fig. 60. — *Chondrome costal à cellules étoilées* (Roussy).

A. — A un faible grossissement (Gr. 25/1)), l'aspect général ne diffère pas d'un chondrome hyalin; c'est l'examen de la morphologie cellulaire qui révèle l'absence de toute capsule.

B. — Au fort gross. : 300/1, les cellules sont étoilées, anastomosées, par leurs expansions protoplasmiques. Il s'agit ici d'une sorte de régression vers un type cellulaire rappelant le tissu conjonctif indifférencié, par suite de dégénérescence du tissu hyalin.

tantôt la totalité d'une tumeur, tantôt quelques-uns de ses lobules. La chondrine ou tissu hyalin cartilagineux prend un aspect mucoïde ou œdémateux;

les cellules cartilagineuses revêtent le type étoilé à fins prolongements protoplasmiques périphériques. C'est un aspect revêtu secondairement par la tumeur, et non un type propre, histogénétiquement défini.

Le *chondrome kystique* est le résultat d'un processus de nécrobiose et de ramollissement central de la tumeur.

Le *chondrome calcaire et ossifiant* se forme par surcharge de tissu calcaire et par métaplasie osseuse; transformations relevant le plus souvent de processus hémorragique ou inflammatoire.

Le *chondrome complexe* siège surtout dans les tissus mous, dans les parenchymes et en particulier dans les embryomes : *fibro-chondrome*, *ostéo-chondrome*, etc. Dans les tumeurs de la parotide, il s'agit ordinairement de tissu chondroïde (tissu cartilagineux jeune dans lequel la chondrine non encore différenciée revêt encore l'aspect fibrillaire); dans les embryomes des glandes sexuelles (testicule, ovaire), c'est du tissu cartilagineux adulte.

Le chondrome est une tumeur habituellemunt bénigne mais qui peut, à un moment donné, devenir maligne : c'est le *chondro-sarcome*.

MYOME

Nous ne ferons que signaler le *rabdomyome*, formé aux dépens des fibres musculaires striées, qui est exceptionnel et ne se rencontre guère que dans les tumeurs mixtes.

Nous étudierons seulement le *léiomyome* qui est une tumeur circonscrite, constituée par du tissu musculaire lisse, adulte, dont les faisceaux s'orientent en tous sens et forment souvent des tourbillons assez volumineux. Le type le plus fréquent en est le *myome de l'utérus* appelé communément par les cliniciens, *fibrome*, parce qu'il y a en général association du tissu musculaire et de tissu conjonctif.

De volume très variable, parfois considérable, le myome est une tumeur dure, bosselée, à contour lisse. A la coupe, son aspect blanc nacré, avec tourbillons caractéristiques, tranche sur la couleur rose du muscle utérin; les nodules qui le composent sont séparés les uns des autres par des limites précises, ainsi que la tumeur elle-même dont la décapsulation est facile.

On en décrit les 3 types suivants : *sous-péritonéal*, *interstitiel*, *sous-muqueux*.

En dehors de l'utérus, le myome siège au niveau de la trompe, de l'ovaire, du ligament rond; de la prostate (hypertrophie de la prostate); de l'intestin, de l'estomac; plus rarement de la peau.

Histologie. — Tumeur formée de cellules musculaires lisses, c'est-à-dire de cellules allongées fusiformes à protoplasma finement strié longitudinalement, à noyaux en boudin à bouts coupés, en bâtonnet, arrondis parfois et non fusiformes comme ceux du fibroblaste. Pas de substance anhiste intercellulaire. Ces cellules constituent des faisceaux coupés tantôt en long, tantôt en travers; dans ce cas la cellule apparaît formée d'un cercle avec un noyau central assez volumineux.

Variétés et dégénérescence des léiomyomes. — *Myome complexe.* — Le

léiomyone est rarement pur, le plus souvent il est associé à du tissu fibreux (*fibro-myome*) ou à du tissu glandulaire (*adéno-myome*).

Certains léiomyomes sont très riches en vaisseaux, d'autres au contraire,

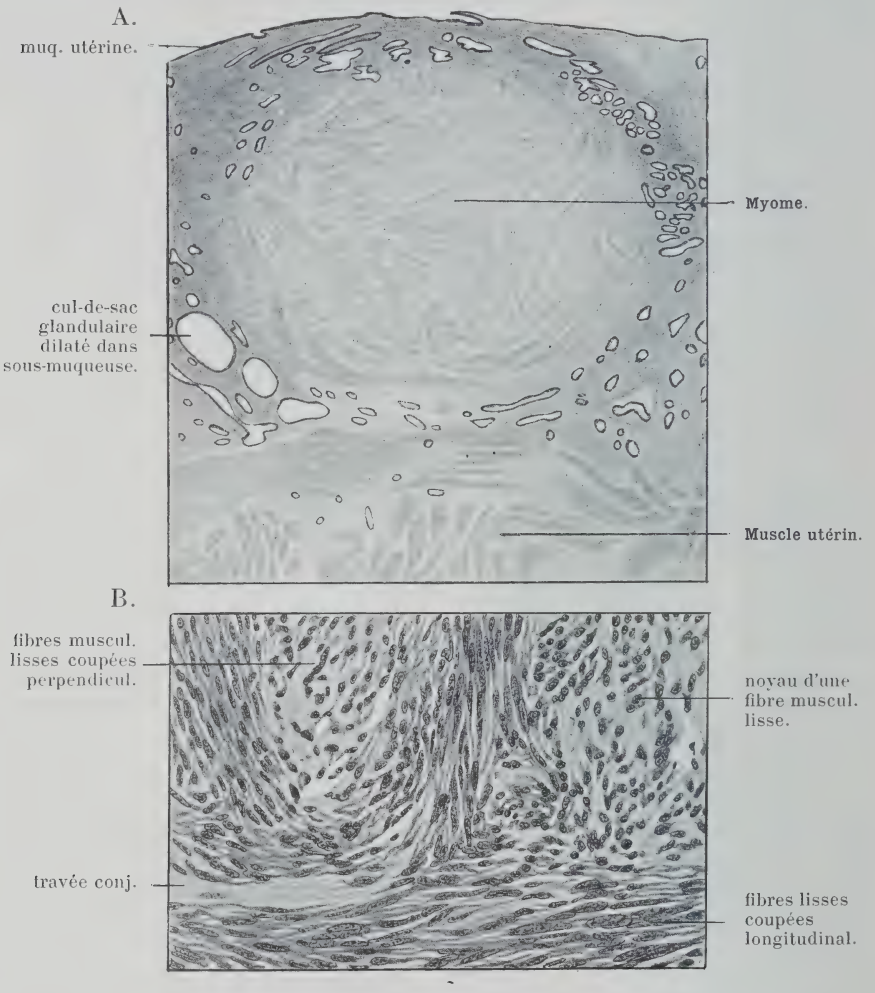


Fig. 61. — *Myome sous-muqueux de l'utérus* (Roussy).

A. (Gr. 25/1). Tumeur développée dans l'épaisseur du chorion de la muqueuse utérine. Myome sous-muqueux.

On reconnaît, en B (Gr. 250/1), les tourbillons entre-croisés rappelant l'architecture du fibrome, mais ici les éléments sont des fibres musculaires lisses pourvues seulement d'un stroma conjonctif minime. Fibrome et myome sont d'ailleurs associés dans la majorité des cas, dans des proportions variables.

volumineux, en sont relativement dépourvus. On note souvent la présence de lésions de vascularite associée ; d'où la fréquence des processus dégénératifs secondaires modifiant l'aspect et la consistance de la tumeur : œdème (*pseudo-myxome*) ; hémorragie ; nécrose aseptique (*pseudo-kyste*) ; infiltration calcaire ; infections secondaires (*polypes cavitaires*).

Le myome, surtout celui de l'utérus, se transforme assez souvent en tumeur maligne, c'est-à-dire en *myosarcome* qui ne diffère histologiquement du myome que par le caractère moins différencié de ses cellules.

SARCOME FUSO-CELLULAIRE
ou sarcome fibro-blastique.

Le sarcome fuso-cellulaire ou fibro-blastique est la tumeur maligne du tissu conjonctif commun fibroblastique.

Il se rencontre à tous les âges, mais particulièrement chez les sujets

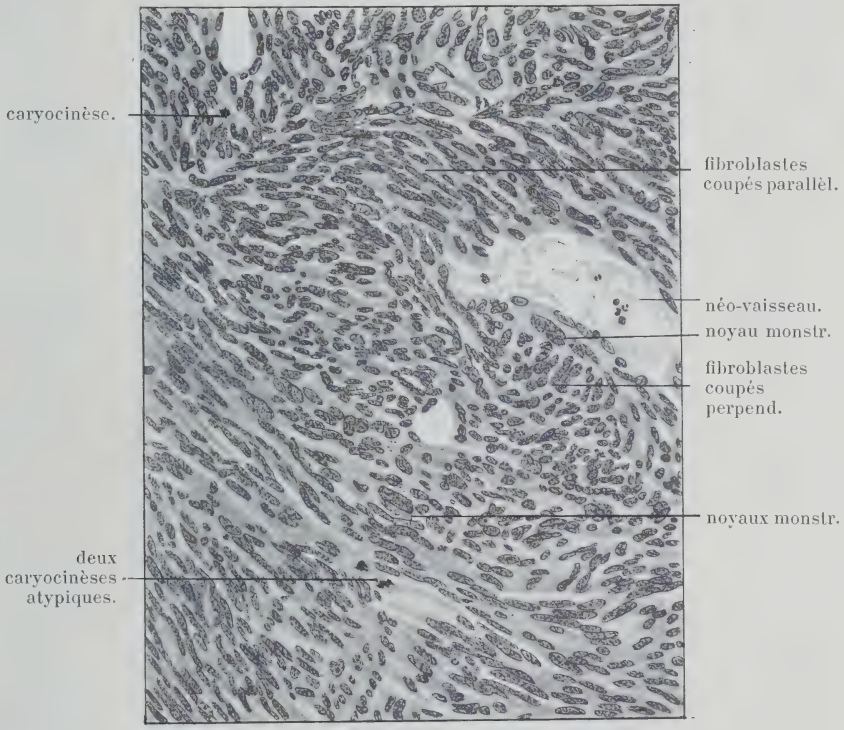


Fig. 62. — *Fibro-sarcome sous-cutané. Gr. :* 220/1 (Roussy).

Les cellules tassées les unes contre les autres sont du type fibroblastique. Ces éléments s'écartent les uns des autres, laissant entre elles les lacunes sanguines. On se rend compte ici que les cellules, bordant les fentes vasculaires, sont les cellules mêmes de la tumeur qui se différencient pour constituer la paroi et dont quelques-unes sont même monstrueuses. En plusieurs endroits, des atypies nucléaires, soit de forme, soit de nombre; en haut et en bas de la figure, deux cellules en mitose, l'une avec plaque équatoriale, l'autre au stade diaster; ces dernières images marquent le caractère de prolifération active des éléments constitutifs du néoplasme.

jeunes, à l'inverse des épithéliomas qui paraissent l'apanage de l'âge adulte, et se développe partout où existe du tissu conjonctif commun. Comme celui-ci forme le derme de la peau et de toutes les muqueuses, comme il édifie le stroma de toutes les glandes et de tous les parenchymes, pénétrant

même avec les vaisseaux dans le tissu nerveux central ou périphérique, on

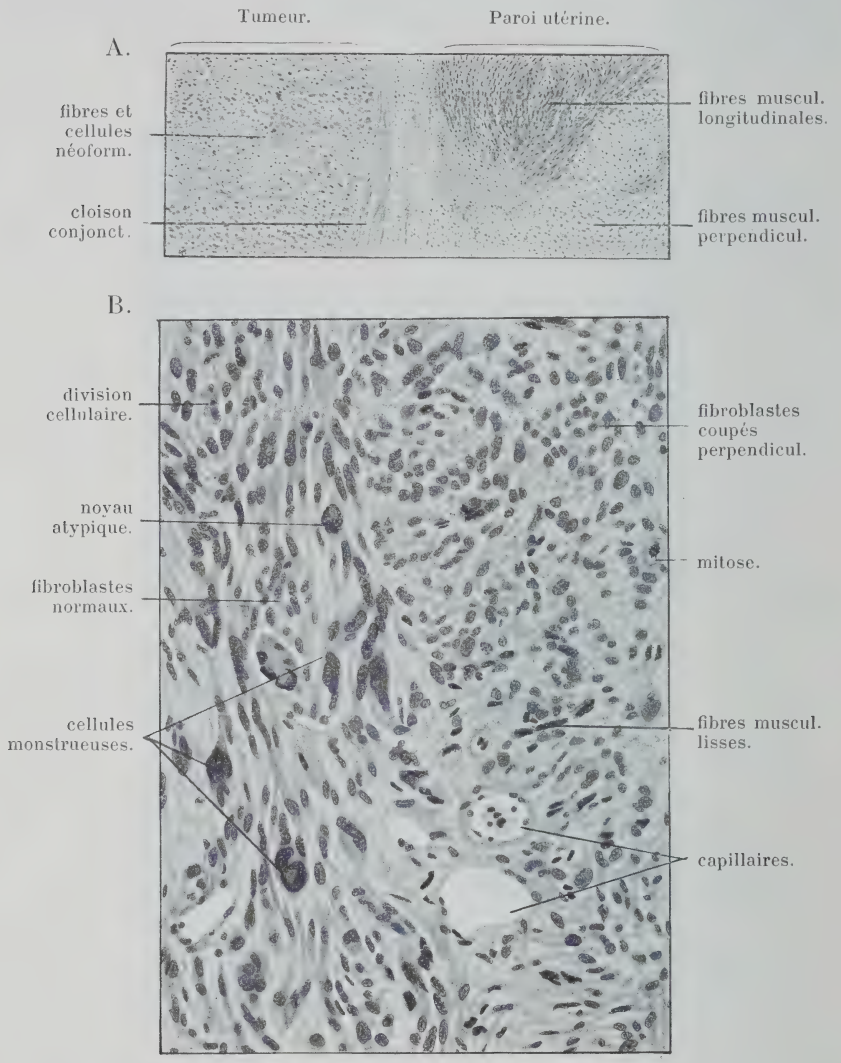


Fig. 63. — *Sarcome de l'utérus* (Roussy).

Tumeur utérine ayant évolué rapidement et acquis en l'espace de quelques mois un volume considérable.

On reconnait ici (A, Gr. 60/1), à droite la partie musculaire lisse de l'utérus avec ses faisceaux entre-croisés, coupés sous diverses incidences. A gauche, la tumeur richement cellulaire, séparée de la portion normale par une coque conjonctive.

B. L'examen à un plus fort grossissement (Gr. 220/1) permet de reconnaître à première vue l'extrême malignité de la tumeur en raison de ses monstruosités cellulaires multiples. Les cellules sont du type fusiforme, groupées en faisceaux formant des tourbillons. Çà et là, on aperçoit quelques cellules musculaires en voie de dégénérescence avec noyaux en pycnose. Les formes néoplasiques atypiques sont particulièrement nombreuses : formes de division multiples, caryocinèses anormales, inclusion intranucléaire, noyaux hyperchromatiques, autant de figures signalant le degré d'activité extrême du développement néoplasique.

peut trouver des sarcomes fuso-cellulaires dans tous les points de l'économie. Cependant sa fréquence est plus grande dans certaines régions comme le tissu cellulaire sous-cutané, les muscles, le périoste, les os, les méninges.

Au niveau des viscères les sarcomes sont beaucoup plus rares que les épithéliomes avec les formes atypiques desquels on les a confondus trop souvent.

Au point de vue histologique c'est une tumeur formée de cellules allongées en forme de fuseau (fibroblaste) disposées en faisceaux, en tourbillons.

Ces faisceaux apparaissant coupés, les uns en long, les autres en travers et sont disposés le plus souvent autour des axes vasculaires. Le protoplasme

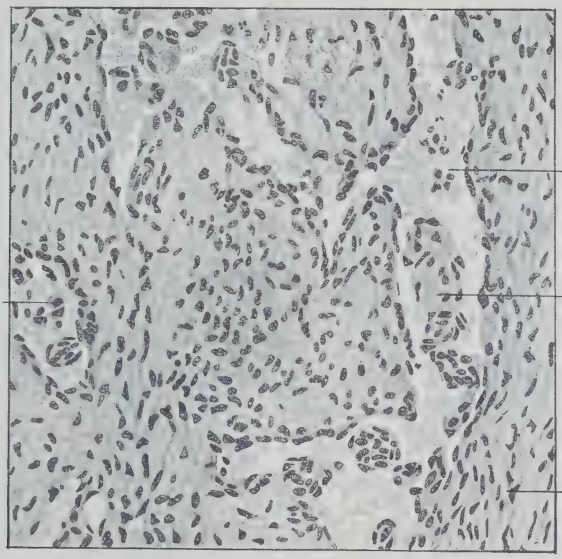


Fig. 64. — *Sarcome fuso-cellulaire de l'aisselle. Gr.* : 250/1 (Roussy).

Tumeur d'aspect fusiforme, composée de cellules conjonctives jeunes, d'accroissement rapide. Les néo-vaisseaux abondants dans le sarcome sont creusés à même le tissu néoplasique et limités seulement par les cellules tumorales plus ou moins mal différenciées en cellules endothéliales. On voit ici à droite un volumineux bourgeon intravasculaire dont la présence fait prévoir les métastases. Ces dernières, ainsi que les irrégularités nucléaires soulignent la notion clinique de tumeur maligne.

des cellules sarcomateuses, plus abondant que celui du fibroblaste adulte normal, est légèrement basophile; les prolongements anastomotiques fins et allongés sont difficiles à voir sur les coupes, mais apparaissent particulièrement bien sur des dissociations. Le noyau est plus gros que dans le fibroblaste adulte avec grains de linine sphériques plus apparents et souvent un ou deux nucléoles géants. Les mitoses normales ou anormales y sont nombreuses ainsi que les monstruosités nucléaires.

Les fibres de collagène, élément de différenciation du tissu conjonctif adulte, peuvent manquer complètement dans les sarcomes à développement très rapide, ou bien être très abondantes.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Stroma et vaisseaux du sarcome. — Le tissu cellulaire sous-cutané, un muscle, un parenchyme quelconque envahi par un sarcome, voit ses éléments normaux se désagréger par cytolyse (action des ferments cancéreux), puis la place occupée par les éléments cytolysés est comblée par les cellules sarcomateuses néoformées; c'est l'*envahissement destructif*, qui forme un des caractères les plus importants des cancers. Mais tous les éléments d'un tissu normal n'ont pas la même fragilité; les tractus fibreux

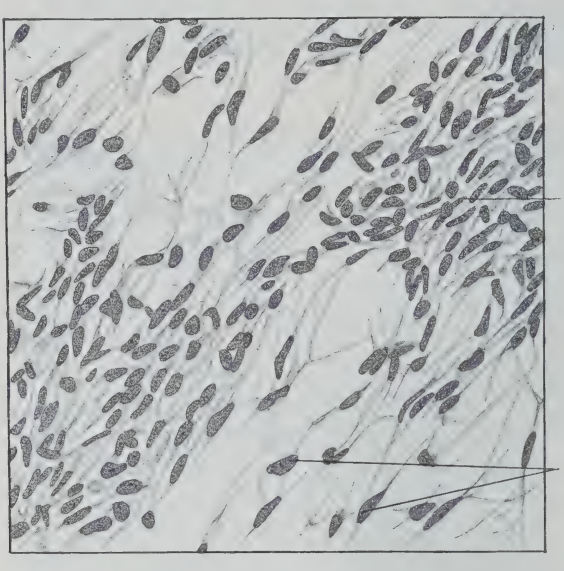


Fig. 65. — *Cellules fusiformes d'un sarcome. Gr.* : 220/1 (Roussy).

La préparation a été obtenue par dissociation de tissus sarcomateux. Cette technique, qui détruit les rapports entre les différents éléments de la tumeur, permet d'en étudier d'une façon plus précise la morphologie cellulaire.

Toutes les cellules se présentent avec un aspect généralement identique : le protoplasma est constitué par une masse principale peu abondante autour du noyau. De cette masse centrale partent une série de prolongements filiformes, de tailles variables, ramifiés et semblant parfois s'anastomoser les uns avec les autres. Les noyaux ont généralement une forme ovalaire, le réseau chromatinien est assez nettement visible, et supporte un ou plusieurs nucléoles bien apparents. Parfois ces noyaux se présentent, soit avec un volume exagéré, soit avec des contours atypiques, ce qui constitue un caractère de malignité de la tumeur.

et les vaisseaux sont les derniers à être détruits, si bien que longtemps, au moins à la périphérie des sarcomes les plus malins, on trouve au milieu du tissu néoplasique, des bandes fibreuses, des vaisseaux normaux adultes. Ces éléments n'ont pas été édifiés par le sarcome, mais bien respectés par lui; c'est le *stroma d'emprunt* du sarcome.

D'autre part, la cellule sarcomateuse peut sécréter des fibrilles de collagène, c'est le *stroma sarcomateux*. Elle peut laisser entre elle et ses voisines un espace qui entre en communication avec les vaisseaux normaux des tissus voisins, ce sont les *lacunes* ou *néo-vaisseaux sarcomateux* qui n'ont d'autre paroi que les éléments mêmes de la tumeur. Leur présence

dans une préparation histologique a une très grande importance pour le diagnostic de sarcome, mais la présence de vaisseaux adultes n'exclut pas du tout ce diagnostic.

Le bourgeonnement endo-cavitaire des parois d'un vaisseau sarcomateux est le point de départ fréquent d'embolies, qui vont coloniser là où elles s'arrêteront, c'est-à-dire au premier réseau capillaire.

La présence d'un grand nombre de néo-vaisseaux sans paroi, creusés au sein même de la tumeur explique l'apparition des hémorragies, des processus de nécrose qui sont si fréquents dans les sarcomes et en modifient considérablement l'aspect histologique.

Le terme de *sarcome fuso-cellulaire* s'applique à des tumeurs qui présentent en majorité le type cellulaire fusiforme à noyaux allongés, mais si dans quelques cas cet aspect est général sur toute l'étendue des préparations, dans nombre d'autres il est fréquent de trouver des régions où, à côté des cellules fusiformes, on voit des éléments arrondis, de grandes cellules indifférenciées du tissu conjonctif, des cellules à type lymphoïde plus ou moins net, parfois des cellules multinucléées. Ce polymorphisme cellulaire pourra dans certaines tumeurs devenir nettement dominant, et l'on portera alors le diagnostic de *sarcome à cellules polymorphes* dont nous parlerons plus loin.

Diagnostic du sarcome fuso-cellulaire. — Souvent le diagnostic macroscopique est très difficile à faire entre un processus inflammatoire à évolution lente et progressive (pseudo-sarcome) et un sarcome vrai. Le diagnostic clinique ne peut se baser que sur les notions d'envahissement destructif, de récidive et de métastase; aussi le diagnostic histologique a-t-il une très grosse importance pratique (biopsie, pièce opératoire).

Nous avons réuni ci-dessous, en un tableau succinct, les principaux caractères différentiels permettant d'orienter le diagnostic.

Inflammation :	Sarcome :
Composition cellulaire complexe : éléments polynucléaires ou lymphocytaires, plasmocytes et macrophages, groupés autour d'un corps étranger (amorphe, bactéridie, champignon).	Composition cellulaire simple : éléments semblables et pour la plupart homogènes. Cellules inflammatoires dans les parties périphériques, le plus souvent clairsemées (à moins d'infection surajoutée ou ulcération en surface).
Structure nodulaire ou folliculaire centrée par le corps irritant. Néoformation vasculaire dans les parties périphériques, vaisseaux simples (capillaires bien caractérisés).	Structure tout à fait irrégulière ou disposition en travées fasciculaires ou en tourbillon par endroits. Vaisseaux se trouvant au hasard au sein de la tumeur et souvent sans paroi propre (lacunes vasculaires).
Fibrilles conjonctives du type adulte (longues et épaisses), pauvres en noyaux, souvent dissociées par de l'œdème et subissant souvent la dégénérescence hyaline ou scléreuse avec calcification secondaire.	Fibrilles conjonctives rares et courtes, riches en noyaux, d'aspect irrégulier. Hémorragies fréquentes avec zones de nécrose sans couronne inflammatoire. Sclérose rare, parfois ossification secondaire.
Cellules géantes de corps étranger : protoplasme éosinophile, accumulation nucléaire unipolaire, inclusions intraprotoplasmiques d'éléments de toute sorte.	Cellules géantes tumorales : protoplasme foncé (légèrement basophile), disposition centrale ou irrégulièrement périphérique des noyaux.

De même, il arrive souvent que l'on soit appelé à faire le diagnostic

différentiel entre une tumeur bénigne, *fibrome*, et une tumeur maligne, sarcome fuso-cellulaire. On se basera pour cela sur les caractères suivants :

Fibromes.	Sarcomes.
Éléments cellulaires : absence de monstruosités, divisions cellulaires rares et typiques.	Éléments cellulaires : cellules chromatophiles, foncées irrégulières, souvent géantes. Nombreuses monstruosités nucléaires, mitoses typiques et atypiques.
Fibres collagènes épaisses, nombreuses, souvent pauvres en noyaux.	Fibres collagènes rares et grêles, toujours riches en noyaux.
Vaisseaux : rares et à paroi nette, parfois hyaline.	Vaisseaux : lacs vasculaires fréquents, formés par les fentes d'écartement dans le tissu sarcomateux et sans revêtement propre.
Aspect macroscopique : encapsulation, refoulement lamellaire du tissu sain environnant. Dans celui-ci aucune trace d'inflammation, mais sclérose et atrophie. Consistance dure.	Aspect macroscopique : inflammation périphérique fréquente, limites imprécises, contours irréguliers, parfois bourgeons dans les vaisseaux. Consistance plutôt molle.

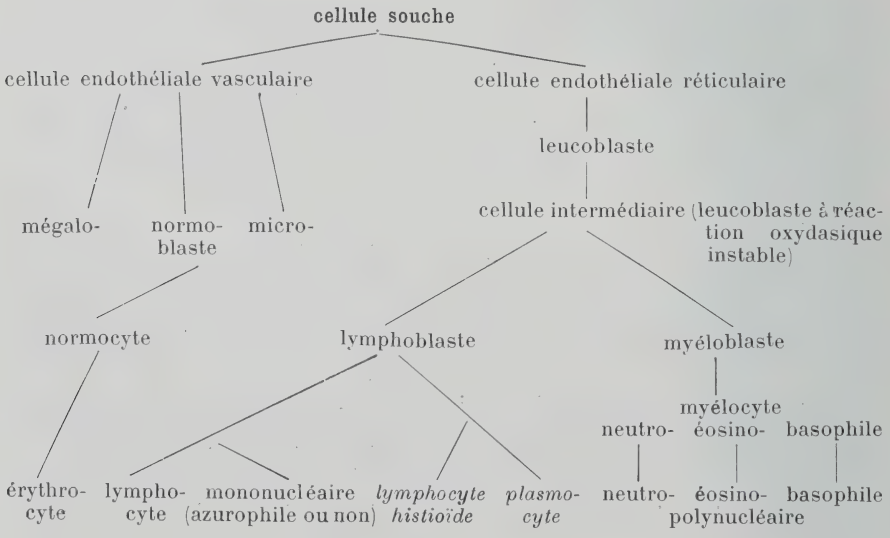
SARCOMES DU TISSU HÉMO-LYMPHOPOIÉTIQUE

Les tumeurs du sang sont difficiles à classer en raison de la diversité des opinions émises sur leur origine.

Cette difficulté relève de deux causes principales :

La première et la plus importante provient de la diversité d'opinions des auteurs sur l'origine embryologique des éléments figurés du sang : les uns, unicistes, admettant pour la cellule de la moelle osseuse (*myéloblaste*) et la cellule lymphatique (*lymphoblaste*) une origine commune (école française) ; les autres, dualistes, une origine différente à partir de la première différenciation de la cellule conjonctive en cellules hémopoïétiques (école allemande). A l'heure actuelle, on tend de plus en plus à se rallier à la théorie uniciste et c'est celle que nous adopterons ici.

La généalogie hématologique peut donc se comprendre à peu près comme suit :



Ce tableau schématique représente l'évolution embryologique normale de l'hémopoïèse, qu'un trouble pathologique quelconque peut venir modifier ; celui-ci peut déterminer l'apparition de formes cellulaires intermédiaires ou indifférenciées qui poseront des problèmes d'autant plus difficiles à résoudre que les distinctions morphologiques seront plus rigoureuses. C'est pourquoi, surtout du point de vue anatomo-pathologique, on ne doit pas tracer les limites trop précises, entre les différents cadres et admettre la possibilité de variations et de mutations des éléments entre eux. C'est ainsi que s'explique, par exemple, la présence de tumeurs d'origine sanguine en des lieux apparemment paradoxaux comme le *lymphocytome* et le *plasmocytome* de la moelle osseuse, *le myélocytome* des ganglions ou encore la présence fréquente de cellules lymphatiques dans des tumeurs myélocytaires, ou de myélocytes dans des tumeurs ganglionnaires.

La deuxième question, qui a toujours divisé les auteurs, est celle de la place nosographique à donner aux leucémies. Appartiennent-elles aux maladies inflammatoires ou aux tumeurs? Il est d'autant plus difficile de répondre à cette question que l'étude des leucémies aiguës et de certaines septicémies de l'enfance, accompagnées parfois de purpura, montre qu'il existe un chaînon continu entre les deux affections placées aux pôles extrêmes : l'infection purpurique à réaction leucémique, d'une part, et la lymphosarcomatose à forme leucémique, d'autre part.

La théorie de la nature tumorale des leucémies est de plus en plus admise depuis les travaux de Marchand, Banti, Pappenheim, Sternberg et Fabiani.

Partant de ce point de vue, on peut à l'heure actuelle, grouper les tumeurs sanguines en 3 catégories (Masson et Wolf) : *tumeurs locales non envahissantes; tumeurs locales envahissantes avec métastases viscérales; tumeurs généralisées avec irruption dans le liquide sanguin.*

Faisons remarquer à ce propos que l'irruption de cellules néoplasiques dans le sang est très rarement notée dans les tumeurs en général, car les éléments cellulaires y sont presque immédiatement détruits. (Schmidt et Lubarsch); dans les tumeurs d'origine sanguine, au contraire, ces éléments persistent en raison de leur adaptation physiologique première au milieu sanguin.

Les tumeurs sanguines peuvent donc être divisées comme suit : (Masson et Wolf).

Tumeur locale.	*Tumeur envahissante.*	*Irruption sanguine.*
Lymphocytome.	Lymphosarcome.	Leucémie lymphoïde.
Plasmocytome.	Plasmosarcome.	Leucémie plasmoïde.
Myélocytome.	Myélosarcome.	Leucémie myéloïde.
Erythrocytome.	—	Erythrocythémie.

Tumeurs du tissu lymphoïde.

Le lymphocytome est une tumeur ganglionnaire de consistance rénitente régulière, souvent constituée par l'augmentation de volume en masse d'un

ganglion lymphatique. Plus ou moins limitée par une membrane d'enveloppe, elle ne présente habituellement pas d'adhérence à la peau ou aux tissus avoisinants et ne s'ulcère pas.

A la coupe macroscopique, l'aspect du tissu tumoral, de teinte grisâtre

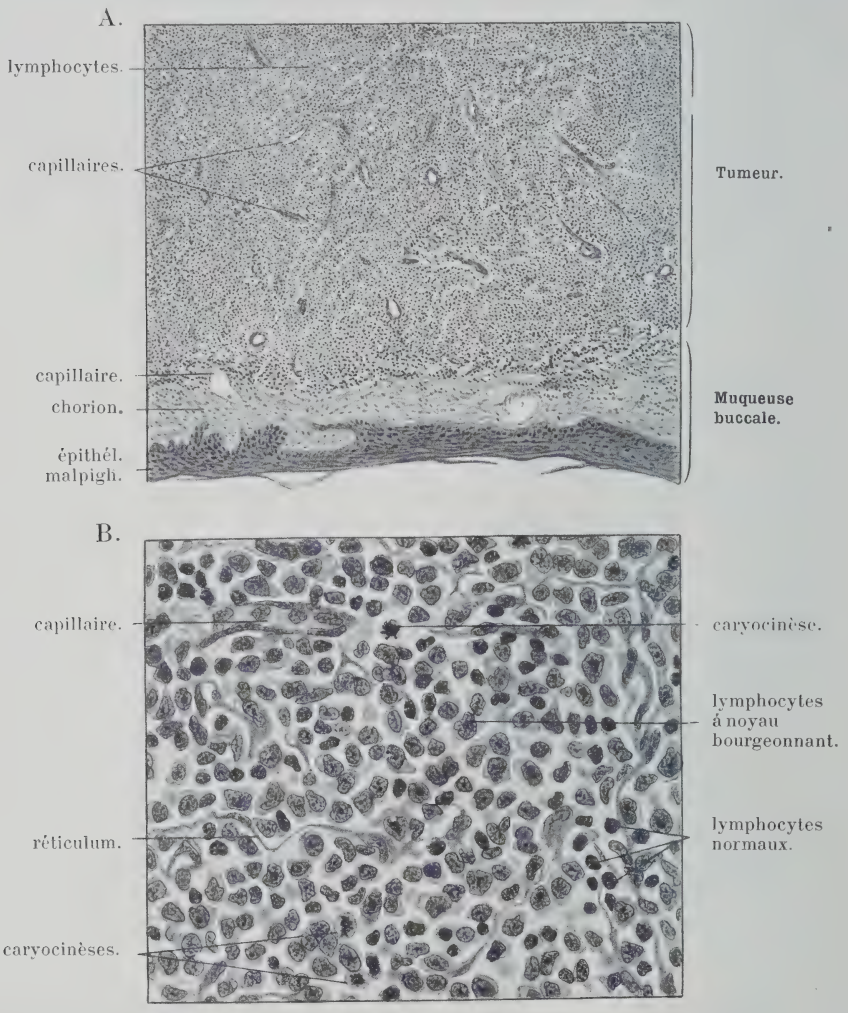


Fig. 66. — *Lymphocytome ae l'amygdale* (Roussy).

En (A) vue d'ensemble montrant la tumeur directement située sous la muqueuse malpighienne. (Gr. : 25/1.)

A un fort grossissement (B, gr. : 220/1), on retrouve la charpente conjonctive qui constitue un réseau grêle à mailles lâches très inégales formé de fibroblastes typiques. Dans les intervalles on voit des éléments cellulaires de formes très variées : lymphocytes normaux, mononucléaires ou gros lymphocytes à noyaux plus pâles et dont le protoplasma est plus abondant; formes de transition où le noyau devient énorme, avec nucléole très visible; en somme, véritables monstruosités. Enfin, certaines figures de mitose soulignent le processus de prolifération.

En somme : tumeur constituée par du tissu lymphoïde prenant tous les caractères d'une tumeur maligne.

uniforme, est très sensiblement analogue à celui du ganglion normal.

Au microscope le tissu néoplasique offre une structure homogène, avec disparition complète des centres clairs germinatifs. Il est formé uniquement de lymphocytes normaux ou atypiques avec gros noyaux plus clairs, nombreuses caryocinèses anormales et protoplasma parfois abondant. Le stroma, rare, est formé de fines fibrilles réticulaires.

Le lymphosarcome, contrairement à la précédente, est une tumeur de consistance dure, volumineuse, formée souvent de plusieurs masses ganglionnaires hypertrophiées qui rapidement adhèrent au plan voisin et à la peau et s'ulcèrent; les métastases des lymphosarcomes sont relativement rares.

Histologiquement le lymphosarcome est caractérisé par la prolifération lymphatique, avec disparition du reticulum et pullulation de cellules très petites et très foncées et presque sans protoplasme, par des mitoses particulièrement nombreuses typiques et atypiques, et par de rares cellules géantes. Le stroma est peu visible et présente des éléments fusiformes atypiques souvent monstrueux.

Place nosographique des lymphomatoses. — Ce sont des tumeurs qui peuvent siéger partout où l'on trouve normalement des cellules lymphatiques, principalement dans les ganglions, l'appareil folliculaire du tube digestif et la rate ; plus rarement dans la moelle osseuse et les différents viscères.

Elles se présentent soit sous la forme de tumeurs circonscrites, non envahissantes et isolées : *lymphocytome bénin*; soit de tumeurs non envahissantes circonscrites et localisées à tout un système : *lymphadénie aleucémique* (avec adénopathie généralisée, et splénomégalie); soit enfin de tumeurs envahissantes avec extension locale (*lymphosarcome*) ou générale (*leucémie lymphatique*).

Variétés plasmocytaires des lymphomatoses. — Les plasmocytes peuvent constituer des tumeurs sensiblement analogues, au point de vue macroscopique, aux lymphocytomes (Masson et Wolf). Le plasmocytome diffère anatomiquement du lymphocytome par la plus grande fréquence des hémorragies et par son siège. On le rencontre en effet dans le pharynx, le médiastin, la plèvre, la moelle osseuse et les différents viscères.

Histologiquement, il est formé de plasmocytes plus ou moins typiques avec noyaux excentriques unipolaires, dont l'aspect étoilé manque souvent et avec vacuole protoplasmique central.

Le plasmosarcome est une tumeur rare dont on ne connaît à l'heure actuelle qu'une douzaine d'observations et dont les premières, en France, ont été publiées, en 1920, par Masson et Wolf et par Martin et Colrat.

Macroscopiquement elle diffère peu des lymphosarcomes, si ce n'est par sa localisation plus fréquente dans la moelle osseuse. Au microscope, elle est constituée par des plasmocytes souvent très atypiques dans lesquels on retrouve cependant toujours la vacuole centrale et la métachromasie du protoplasma à la pyronine.

Les leucémies plasmocytaires sont tout à fait exceptionnelles. On ne connaît à l'heure actuelle que deux cas certains (Gluszinski et Reichenstein, Ghon et Roman) et quelques cas discutables.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Tumeurs du tissu myéloïde.

Le myélocytome est une tumeur plutôt molle qui siège ordinairement dans la moelle osseuse des os longs, des os du crâne ou des vertèbres. On le rencontre aussi dans les ganglions du tissu folliculaire intestinal et les viscères comme le rein, le foie, la rate, l'ovaire, le corps thyroïde. Dans son évolution expansive habituelle cette tumeur détruit souvent l'os par ostéite raréfiante, et refoule les tissus avoisinants; elle ne forme ni métastase ganglionnaire, ni métastase viscérale. Rarement unique, le myélocytome forme habituellement des tumeurs multiples disséminées dans la moelle osseuse. Son aspect est blanc verdâtre, souvent hémorragique.

Structure histologique assez homogène : myélocytes basophiles ou neutrophiles avec protoplasme dépourvu de granulations et noyaux plus ou moins clairs, souvent volumineux. Présence fréquente de lacs sanguins hémorragiques.

Le myélosarcome présente un aspect macroscopique identique au précédent mais avec infiltration dans les tissus voisins et métastase ganglionnaire sanguine et viscérale.

Le myélosarcome est presque toujours accompagné de leucémie; il est souvent hémorragique et nécrosé.

Sa structure histologique est très semblable aux myélocytomes avec cette différence que l'on y trouve de nombreux myélocytes atypiques se rapprochant de gros lymphoblastes, avec cette différence que leur protoplasma est plus abondant et nettement basophile ou orthophile.

Certains myélosarcomes, du crâne et de la face (orbite) en particulier, présentent une couleur jaune verdâtre prononcée; aussi les anciens auteurs (Aran, 1874) l'avaient-ils décrit comme tumeur spéciale : *le cancer vert ou chlorome*. Cette couleur verte serait due, pour les uns, à la présence de granulations intracellulaires, de lipochrome; pour d'autres, à des combinaisons chimiques de sulfates avec le fer de l'hémoglobine. Quoi qu'il en soit cette coloration n'a rien de spécifique et peut se retrouver par places dans presque toutes les tumeurs riches en myélocytes.

Le chlorome n'est donc pas une tumeur propre.

Place nosographique des myélomatoses. — Comme les lymphocytomes, les myélocytomes peuvent siéger dans toutes les régions de l'organisme. Le terme de myélome appliqué depuis Kahler, aux tumeurs primitives de la moelle osseuse est donc inexact, parce qu'il comprend à la fois les lymphocytomes, les plasmocytomes et les myélocytomes; il ne doit être employé que dans un sens clinique pour désigner les tumeurs médullaires s'accompagnant d'albumosurie, d'anémie progressive, de cachexie et de fièvre. (Masson et Wolf.)

Tumeurs du tissu érythrocytaire.

L'érythrocytome est une tumeur de couleur rouge brunâtre, de consistance assez ferme, mal délimitée qui siège habituellement dans la moelle osseuse. Son volume ne dépasse guère celui d'une orange; les hémorragies y sont rares.

Elle est formée de cellules assez volumineuses, à noyaux fortement colorés avec parfois disposition radiaire de la chromatine et à protoplasma abondant basophile ou orthochromatique. On peut y distinguer des cellules de différents types : mégaloblastes et normoblastes et formes de transition.

Ce sont des tumeurs extrêmement rares dont on ne connaît à l'heure actuelle que trois exemples (Ribbert, Schridde, Froboese), toutes bénignes.

Les érythrocytémies correspondent, pour la série rouge, à ce que sont les leucémies pour la série blanche. Les observations de Hirschfeld, Hutchinson, Hamilton, Muller, Furth, Naegeli permettent de penser qu'il s'agit

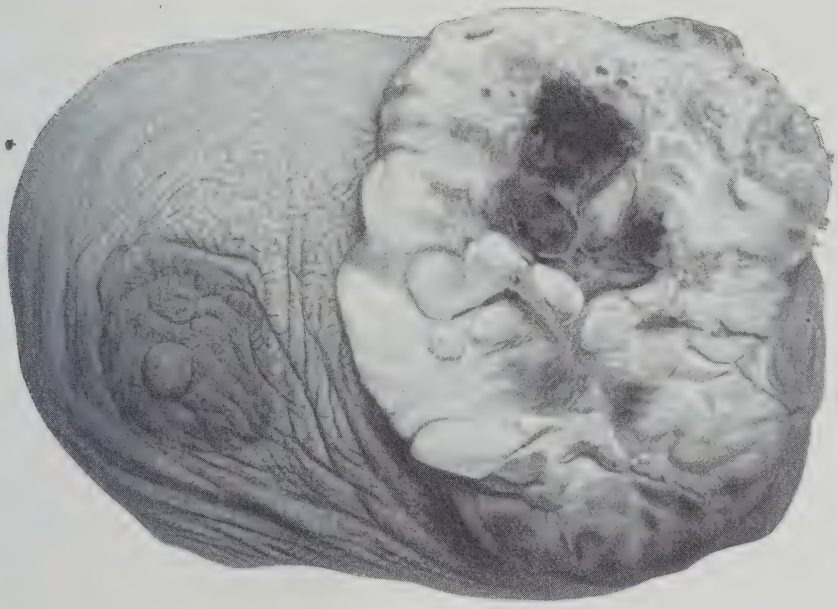


Fig. 67. — *Sarcome du sein à cellules rondes et polymorphes, chez une femme de 63 ans.* (*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.*)

d'une véritable pullulation érythroblastique, surtout médullo-osseuse, tout à fait parallèle à ce qui se passe dans les leucémies.

Sarcome dit globo-cellulaire (1).

Alors que dans le sarcome fuso-cellulaire l'élément néoplasique était une cellule allongée fusiforme (fibroblaste néoplasique), ici l'élément néoplasique est arrondi avec noyau sphérique plus ou moins volumineux; c'est pourquoi les classiques l'ont opposé, comme type morphologique parallèle, au sarcome fuso-cellulaire et l'ont dénommé : *sarcome à cellules rondes ou globo-cellulaire.*

1. Nous avions, dans le *Diagnostic histologique des Tumeurs* de Roussy et Leroux (Masson, édit., 1920), consacré un chapitre à part au sarcome globo-cellulaire pour ne pas trop nous éloigner de la conception classique, mais nous préférons aujourd'hui, avec les auteurs modernes, ranger ces tumeurs dans la classe des néoplasies des tissus lymphopoïétiques.

On peut considérer que le sarcome à cellules rondes est une tumeur conjonctive dont l'élément fondamental a déjà subi une certaine différenciation dans le sens vaso-sanguinaire. Il naît des éléments hémo-endothéliaux lymphoïdes (ganglions, rate, follicules clos), myéloïdes (moelle, osseuse) et histioïdes (stroma des parenchymes et tissu de granulation).

Le sarcome à cellules rondes, tumeur souvent très volumineuse, siège dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate ou le thymus. D'aspect blanc jaunâtre, de consistance ferme, il évolue très rapidement et détermine habituellement la mort par complications locales avant d'avoir eu le temps de faire des métastases.

Il peut présenter deux aspects histologiques suivant la prolifération réticulaire ou folliculaire :

Dans le premier cas, la tumeur est formée de grosses cellules à noyaux un peu plus clairs, et protoplasme net, avec des formations plasmodiales (cellules géantes) assez nombreuses, et de forme polyédrique, ellipsoïde ou même fusiforme.

Dans le deuxième cas, la tumeur est très semblable au lymphosarcome avec lequel il est, et à juste titre, identifié par certains auteurs, de même que le fibro-sarcome et le sarcome fuso-cellulaire sont considérés comme un seul type de tumeur.

La place nosographique à donner au sarcome globo-cellulaire est encore discutable et varie suivant les auteurs ;

Les classiques ont considéré longtemps cette tumeur comme l'analogue du sarcome fuso-cellulaire et comme dérivée de la cellule jeune embryonnaire du tissu conjonctif commun.

On tend à revenir sur cette opinion et, en se basant sur l'analogie intime des petites cellules rondes du sarcome globo-cellulaire avec le lymphocyte, on le range dans le groupe des lymphocytomes ; si bien que beaucoup d'auteurs modernes ne font même plus une place à part au sarcome à cellules rondes dans le chapitre des sarcomes.

SARCOMES ATYPIQUES ET DÉGÉNÉRESCENCE DANS LES SARCOMES

Sarcomes atypiques. — On peut comprendre dans cette catégorie certaines formes de sarcomes ressemblant macroscopiquement aux sarcomes fuso ou globo-cellulaires, et dans lesquelles la forme générale des cellules, le grand nombre de cellules géantes, la présence d'éléments de type très différent peut faire douter si l'on se trouve en présence d'un cancer ou d'une inflammation un peu spéciale.

Certaines tumeurs d'origine réticulo-endothéliale formées de lymphocytes volumineux et de nombreux plasmodes ont été décrites par les auteurs américains sous le nom de *Hodgkin sarcomes* en raison de ce qu'elles peuvent être parfois l'aboutissant de la maladie de Hodgkin. Si celle-ci est bien individualisée par son caractère inflammatoire subaigu, la présence de cellules de Sternberg et de nombreux éosinophiles dans le sang, il n'en est pas de même pour le *Hodgkin sarcome* qui ne diffère en rien d'un lymphosarcome banal.

Les dégénérescences dans les sarcomes. — Cholestéatome, psammome, myxome, périthéliome. — La *surcharge pigmentaire* caractérise le *sarcome mélanique*. Il s'agit là de fibrosarcomes plus ou moins atypiques qui sont imprégnés d'un pigment noir, la mélanine, et dont nous parlerons plus loin. A part leur surcharge pigmentaire, ces tumeurs évoluent comme le sarcome banal et se distinguent ainsi des vrais cancers mélaniques.

La dégénérescence cholestérinique est caractérisée par la présence de cristaux d'acides gras ou de cholestérine.

Elle s'observe aussi bien dans les pseudo-tumeurs inflammatoires que dans les sarcomes ou les épithéliomes, principalement au niveau du cerveau (Roussy). Il s'agit d'*aspects cholestéatomateux* plutôt que de *cholestéatomes* dans le sens de tumeur propre.

Macroscopiquement, les tumeurs à surcharge cholestérinique présentent à la coupe une teinte jaunâtre, dures à sectionner, par association fréquente de calcification. Leur siège est éminemment variable. Les sarcomes qui réaliseront l'aspect cholestéatomateux sont surtout des fibro-sarcomes à marche très lente, notamment au niveau des méninges, des ventricules (fréquents chez le cheval).

Histologiquement, au sein d'une masse tumorale formée de tissu fibroblastique apparaissent des cristaux, dont il ne persiste que les fentes losangiques sur les préparations ordinaires par suite de la dissolution de la graisse par les réactifs. Ces cristaux, véritables corps étrangers, provoquent autour d'eux une réaction macrophagique giganto-cellulaire qui leur donne un aspect très caractéristique, et souvent une réaction inflammatoire.

L'*aspect mucoïde* ou *myxomateux* se rencontre dans certains sarcomes qui se présentent macroscopiquement en totalité ou en partie, avec une consistance gélatineuse.

A la coupe macroscopique, ils ont l'aspect translucide du verre dépoli ou de la gélatine, avec suc de raclage assez abondant. On l'appelle classiquement *myxome pur malin* quand la tumeur présente partout le même aspect ; *fibro-sarco-myxome* quand l'aspect gélatiniforme est parcellaire. Son siège le plus fréquent est au niveau des muscles, des aponévroses et des ganglions.

Histologiquement cet aspect est dû à la présence d'une substance amorphe interstitielle, présentant plus ou moins nettement les réactions colorantes métachromasiques du tissu muqueux du fœtus (d'où son nom de *myxome*). Ce tissu mucoïde dissocie plus ou moins les cellules sarcomateuses qui prennent souvent l'aspect étoilé, ainsi que les vaisseaux dont les parois paraissent parfois bourgeonnantes, et se ramifient dans la substance fondamentale. Ces parois très grêles, non soutenues par le tissu voisin, se rompent facilement, provoquant des hémorragies fréquentes.

L'*aspect myxomateux* précède ou accompagne parfois la différenciation du sarcome en tissu cartilagineux ou même osseux : *fibro-myxo-chondro-ostéo-sarcome*. Mais il ne s'agit là que d'un aspect que l'on retrouve d'une façon plus ou moins diffuse dans des tumeurs conjonctives diverses. C'est une modification structurale qui reconnaît vraisemblablement des origines multiples. Il n'y a donc pas lieu d'individualiser les tumeurs d'aspect myxoïde en un groupe spécial de néoplasies.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Cependant dans les tumeurs embryonnaires, on peut rencontrer du *myxome vrai*, c'est-à-dire une néoplasie développée aux dépens de vestiges du tissu muqueux embryonnaire et reproduisant un tissu très lâche, riche

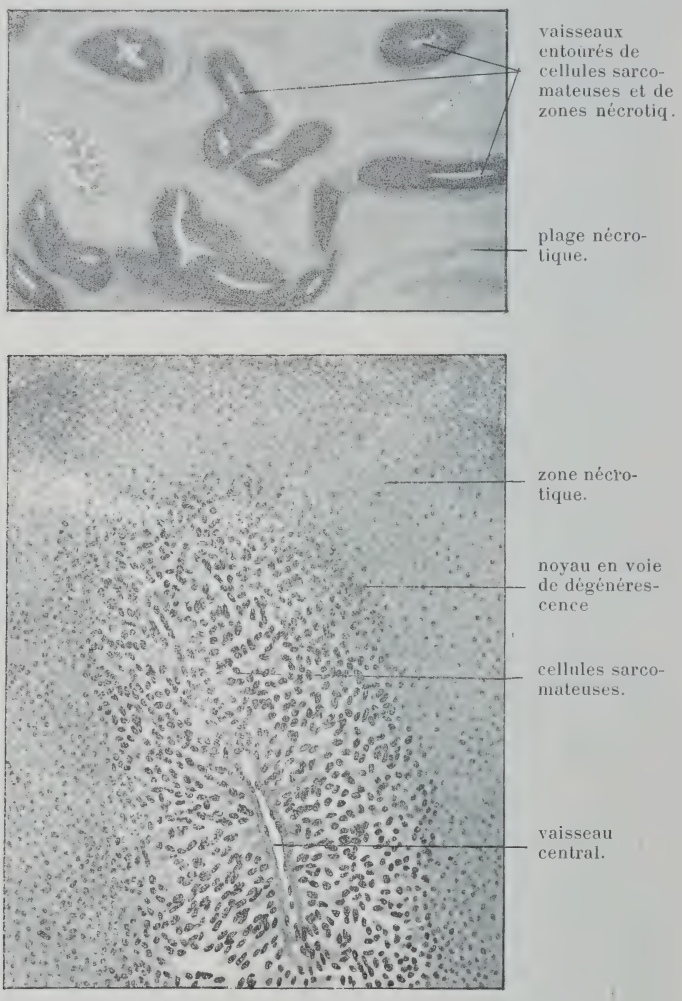


Fig. 68. — *Sarcome de la hanche remanié par dégénérescence : aspect périthélial.* (Roussy.)

A. — La tumeur vue à un faible grossissement (Gr. : 25/1) se caractérise de prime abord par des plages foncées cellulaires centrées par des vaisseaux nageant au milieu d'une masse grisâtre, sans constitution reconnaissable, d'aspect nécrotique.

On a ici une image schématique de ce qu'on a décrit à tort sous le nom de périthéliome, c'est-à-dire d'une tumeur développée aux dépens de cellules périthéliales vasculaires hypothétiques, dont l'existence n'est pas prouvée.

B. — Un fort grossissement (Gr. : 220/1) montre la couronne de cellules néoplasiques intactes autour du vaisseau, tandis qu'à une certaine distance, l'insuffisance nutritive a provoqué une nécrose ischémique avec perte d'affinité tinctoriale. Aspect qui n'a rien de spécial aux tumeurs conjonctives et que l'on peut rencontrer aussi bien dans les tumeurs épithéliales.

en substance fondamentale gélatiniforme parsemé de cellules étoilées à prolongements anastomotiques.

Par suite de troubles circulatoires ou de compression intra-tumorales, on peut distinguer différentes formes de dégénérescence par ischémie avec nécrose secondaire ou par nécrose primitive d'origine hémorragique.

Dans la *nécrose par ischémie*, on note macroscopiquement des zones molles et diffluentes, ou des zones d'aspect caséeux jaunâtre qui sont fréquentes dans les tumeurs volumineuses. Au microscope, on constate l'acidophilie des protoplasmas, la pycnose des noyaux et des figures diverses de caryolyse. Les infections secondaires très fréquentes viennent encore contribuer à modifier la structure primitive.

Dans les *hémorragies* récentes la tumeur prend un aspect rouge ou violacé; dans les cas anciens c'est une masse pigmentée de couleur ocre fréquemment trouée de kystes (*sarcomes kystiques*). Au point de vue histologique, on assiste à une diffusion des globules rouges, une dislocation du tissu néoplasique avec compression des vaisseaux voisins du foyer hémorragique, d'où nécrose ischémique secondaire. La fibrine qui se dépose dans les espaces intercellulaires a pu être prise par certains auteurs pour des parasites en raison de ses affinités positives pour le Gram. On rencontre naturellement une accumulation intra- et extra-cellulaire de pigment ocre, présentant les réactions du fer.

Dans les sarcomes à marche rapide, et relativement peu vasculaires, les nécroses sont souvent abondantes, les éléments restés vivants se groupent autour des vaisseaux et paraissent s'implanter sur leurs parois mêmes, réalisant ainsi l'aspect du *Périthéliome*.

Il s'agit d'un aspect architectural dû à des troubles circulatoires, aspect que peuvent affecter, par remaniements secondaires, les sarcomes comme les épithéliomes. Le périthéliome n'est pas une tumeur spécifique, dérivée comme on l'a prétendu, d'éléments particuliers, c'est-à-dire des cellules périthéliales d'Eberth, que rien dans leur morphologie ni leur histogénèse ne différencie des éléments conjonctifs fixes voisins (Roussy et Ameuille).

On rencontre l'aspect périthélial partout où existent des tumeurs conjonctives ou épithéliales. Ce n'est qu'une simple apparence due à des remaniements par nécrose ou hémorragies (choroïde, rein, ovaire, sein, testicule). Au niveau des glandes endocrines (hypophyse, surrénale), où les cellules sont en contact intime avec les vaisseaux, les néoplasies revêtent souvent l'aspect périthélial.

L'examen histologique montre l'ordination péri-vasculaire des éléments néoplasiques; les capillaires plus ou moins ectasiés sont entourés d'un manchon de cellules de morphologie variable suivant la tumeur : plates, fusiformes, cubiques ou cylindriques. Dans l'intervalle des formations centrées par les vaisseaux existent des zones vides, ou remplies de débris nécrotiques ou hémorragiques.

L'*infiltration calcaire* est parfois très accentuée dans les sarcomes. Ce sont des tumeurs contenant des grains durs qui ébrèchent couteaux et rasoirs.

Histologiquement on constate dans un tissu polymorphe où domine le plus souvent le type fibroblastique, la présence de corps concentriques pre-

nant très fortement les couleurs d'aniline, principalement les couleurs basiques (corps de formation récente), quelquefois les couleurs acides (corps calcaires très anciens).

Ces formations se constituent aux dépens des vaisseaux qui subissent la transformation hyaline, puis calcaire.

Les sels calcaires sont contenus le plus souvent dans des plasmodes appartenant au néoplasme ou formés aux dépens de l'endothélium de vaisseaux thrombosés. On donne à ces tumeurs le nom de *Psammomes*, fréquents au niveau des méninges.

Suivant le caractère des cellules conjonctives, on a affaire soit à un fibrome, soit à un fibro-sarcome psammomateux.

ENDOTHÉLIOME

La question des endothéliomes est complexe, parce qu'on désigne sous ce terme des tumeurs différentes, suivant les auteurs et les pays. C'est ainsi que la plupart des tumeurs étiquetées *endothéliomes* à l'étranger sont classées en France, soit dans les épithéliomes, soit dans les sarcomes.

On trouve en effet dans la classe des tumeurs décrites sous le nom d'endothéliome :

1° des tumeurs développées aux dépens des revêtements endothéliaux des séreuses : *Endothéliomes vrais*;

2° des tumeurs d'origine discutable (rate, méninges) : *Endothéliomes discutables*;

3° des tumeurs dont l'aspect histologique rappelle celui de l'endothéliome, mais qui ne dérivent pas d'un endothélium : *Faux endothéliomes* comme par ex. : l'épithélioma baso-cellulaire, les nævi, les tumeurs mixtes qui ne rentrent pas dans ce chapitre.

Nous limiterons le cadre des endothéliomes aux seules tumeurs dérivées du revêtement endothélial séreux (plèvre, péritoine, péricarde, synoviale) et nous dirons quelques mots des endothéliomes discutables.

Endothéliomes vrais. — Suivant la définition que nous avons adoptée, l'endothéliome peut siéger au niveau du péritoine, de la plèvre, du péricarde, des séreuses articulaires. Nous prendrons comme type de description l'*endothéliome du péritoine*.

Des noyaux innombrables en taches de bougie couvrent le péritoine pariétal et viscéral. Leurs dimensions varient d'une tête d'épingle à une pièce d'un franc. Ils peuvent être plans et lisses, ou tubéreux, papillaires, en crête de coq.

La lymphangite cancéreuse est souvent apparente avec injection des réseaux sous-séreux de l'intestin, des viscères et des puits diaphragmatiques. L'envahissement des plèvres, et plus rarement du péricarde par les puits diaphragmatiques peut s'observer.

Les métastases ganglionnaires et la thrombose des gros troncs lymphatiques comme le canal thoracique sont fréquentes. Les métastases viscérales dans le foie ou le rein sont possibles.

Histologiquement on peut distinguer deux formes :

Forme papillaire : aspect banal et caractéristique du cancer papillaire tel qu'il existe par exemple au niveau de l'ovaire.

Forme solide : travées irrégulières de grosses cellules d'aspect épithélial à protoplasma très abondant, à noyaux volumineux chromophiles, à stroma grêle. Ces travées peuvent se disposer en cordons pleins, en tubes ou en cavités.

A côté de ce type d'aspect épithéliomateux, on trouve parfois dans la même tumeur, des plages tourbillonnantes composées de cellules allongées, ellipsoïdes ou fusiformes absolument identiques à celles du fibrosarcome. Il existe entre ces deux types extrêmes toutes les formes de transition.

Dans les lymphatiques la prolifération endothéliale séreuse est souvent impossible à distinguer d'une hyperplasie néoplasique des endothéliums lymphatiques. Ceci explique pourquoi certains auteurs font de ces endothéliomes des séreuses des sarcomes lymphangitiques primitifs.

Endothéliomes discutables. — Nous rangeons dans ce groupe les *Psammomes*, parce que, tout en ayant le même aspect histologique que les tumeurs du groupe précédent, leur origine endothéliale est discutable. En effet, la théorie des trois feuillets méningés de Bichat est aujourd'hui battue en brèche et l'existence d'un endothélium vrai au niveau de l'arachnoïde n'est plus admise par beaucoup d'auteurs. Il nous paraît donc plus exact de considérer les tumeurs méningées comme des *fibromes* ou des *fibro-sarcomes*, c'est-à-dire des tumeurs nées aux dépens du tissu conjonctif qui forme les feuillets méningés.

Leurs sièges d'élection est la face interne des méninges cérébrale ou médullaire. Ce sont des tumeurs sessiles ou pédiculées, de teinte grisâtre ou rosâtre, de consistance molle, mais prenant souvent la consistance sablonneuse, d'où leur nom de psammome (ψάμμος; = sable), tumeurs essentiellement bénignes, qui constituent souvent une simple trouvaille d'autopsie.

L'aspect histologique en est assez variable. D'une façon générale on distingue un tissu conjonctif jeune (fibroblastes ou cellules fixes), des vaisseaux du type adulte ou embryonnaire, et surtout des formations spéciales caractéristiques de la tumeur : les *corps concentriques calcaires* ou *hyalins*. Ceux-ci sont constitués soit par un enroulement en bulbe d'oignon de cellules conjonctives, encore reconnaissables soit par des amas d'aspect homogène et anhistes (corps hyalins) qui peuvent se charger de substances calcaires.

L'origine de ces corps concentriques semble se faire aux dépens des vaisseaux dont la paroi endothéliale prolifère à l'intérieur ou à l'extérieur pour donner naissance à un bourgeon conjonctivo-hyalin au centre duquel peut se constituer un dépôt calcaire ; d'où l'ancien nom de *sarcome angiolithique* ou *endothéliome à corps concentriques* donné à cette variété de tumeurs (Roussy).

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

III. — TUMEURS DES TISSUS SPÉCIAUX

§ 1. — TUMEURS DES TISSUS NERVEUX

Les tumeurs du tissu nerveux sont celles qui se développent aux dépens des éléments propres du système nerveux central ou périphérique ou du système sympathique.

Les unes, de beaucoup les plus fréquentes, prennent leur origine aux dépens de la névroglie ; ce sont les *gliomes*. Les autres, plus rares, se développent aux dépens du tissu noble, ce sont les *ganglio-neuromes* et les *sympathomes* formés de cellules ganglionnaires, et les *névromes* contenant uniquement des cylindre-axes.

Cette distinction déjà ancienne et que l'on retrouve dans la plupart de nos livres classiques a été remplacée récemment par une classification basée sur la morphologie cellulaire ; elle divise les tumeurs du système nerveux en deux grands groupes : les *tumeurs du système nerveux adulte* et *celles du tissu nerveux embryonnaire*.

Pour permettre de comprendre la genèse de ces tumeurs, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement le développement du système nerveux chez l'embryon.

Système nerveux central et nerfs périphériques. — Après un premier stade durant lequel le tube neural primitif est caractérisé par la *myélosponge*, se produit la différenciation suivante : les cellules internes ou de revêtement du canal forment le revêtement cylindrique de l'épendyme ; les cellules externes ou cellules germinales donnent naissance aux *neuroblastes* qui sont l'origine des cellules nerveuses, et aux *spongioblastes*, origine de la névroglie.

Les nerfs périphériques ne sont que des prolongements métamériques modifiés secondairement, des neuroblastes et des spongioblastes.

Système nerveux sympathique. — On sait aujourd'hui que les éléments sympathiques se développent aux dépens de cellules germinales encore indifférenciées qui ont émigré de l'axe spinal. Dès le début de son développement, l'axe sympathique présente une ébauche de différenciation et comprend des éléments fibrillaires et des cellules à gros noyaux présentant un noyau volumineux très chromophile rappelant l'aspect du lymphocyte. Ce sont les *cellules sympathogoniques* dont on verra un certain nombre, au cours de la vie embryonnaire, émigrer vers la substance surrénale pour occuper la médullaire (Wiesel). Plus tard les sympathogonies subissent une deuxième différenciation, définitive celle-là, en *cellules ganglionnaires adultes* et en *cellules chromaffines*.

Ces cellules sympathiques embryonnaires sont caractérisées, à leur phase de développement, par leur disposition en rosette (Wiesel, Masson) qui donne un aspect très particulier au tissu sympathique embryonnaire et aux tumeurs qui en dérivent.

Les tumeurs développées aux dépens de la lignée chromaffine peuvent revêtir des aspects semblables ; ce sont les *paragangliomes* (Alezais et Peyron).

Les tumeurs du système nerveux comprennent donc, tant pour le système nerveux central ou périphérique que pour le système sympathique, des tumeurs du type adulte et des tumeurs du type embryonnaire.

A. — TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

a) TUMEURS DE LA NÉVROGLIE

a) ***Tumeurs embryonnaires.*** — Le glioblastome est formé de cellules plus volumineuses que celles du gliome adulte qui possède un noyau volumineux avec nombreux nucléoles, et des prolongements fibrillaires souvent irréguliers ou à peine développés.

La ressemblance de ces cellules embryonnaires de la névroglie avec les cellules nerveuses ganglionnaires est encore plus accentuée dans les tumeurs du *neurocyte* ou *neurogliocyte* (de Helà), c'est-à-dire de la cellule nerveuse mère (Marchand) et de l'élément à double potentialité, nerveuse et névroglique. La présence de cellules de forme polyédrique ou pyramidale à noyaux foncés et volumineux disposés souvent en palissade ou en rosette permet seule de faire le diagnostic de *neurocytome* (Marchand).

b) ***Tumeurs adultes.*** — Gliomes. — Le gliome est de beaucoup la tumeur la plus fréquente du tissu nerveux central.

Macroscopiquement on a affaire à une masse molle, mal délimitée, pénétrant dans le tissu nerveux, parsemée d'hémorragies, de plages de nécrose ou de cavités kystiques dues à des processus dégénératifs contenant du mucus ou de la colloïde, et tapissés par des épaississements lamellaires.

Au point de vue histologique, on pourra rencontrer des *gliomes fibrillaires* ou *astrocytaires* et des *gliomes cellulaires* dépourvus de fibrille.

Le *gliome astrocytaire* ou *fibrillaire* comporte de nombreuses cellules de Deiters et des cellules plus petites à noyau arrondi ou ovoïde. Ce qui le caractérise surtout, c'est sa richesse en fibrilles névrogliques, décelables par les méthodes de coloration électives (Lhermitte).

Le diagnostic différentiel avec un sarcome sera basé non seulement sur la présence de ces fibrilles, mais aussi sur l'état des vaisseaux ; ceux-ci présentent pour la plupart une tunique musculaire très épaisse et une sclérose marquée de l'adventice ; les thromboses y sont particulièrement fréquentes.

Le *gliome cellulaire* est dépourvu de cellules astrocytaires et ses cellules rappellent les lymphocytes (petites cellules rondes ou ellipsoïdes).

La sclérose péri-vasculaire avec transformation hyaline fréquente reste un des meilleurs critériums du diagnostic différentiel.

Enfin les cavités kystiques qui parsèment parfois ces gliomes sont diversement interprétées suivant les auteurs : les uns y voient le résultat d'hémorragies (hypothèse appuyée par le fait qu'on a quelquefois remarqué une sédimentation de globules rouges en un point de ces cavités), d'autres en font l'aboutissant de processus de désintégration des éléments tumoraux (hypothèse appuyée par l'aspect souvent lamellaire de la paroi).

Un des caractères importants du gliome, comme d'ailleurs de toutes les tumeurs du tissu nerveux, consiste *en ce qu'il ne colonise jamais en dehors du système nerveux.* Aussi faut-il considérer les cas publiés de soi-disant métastase viscérale comme des erreurs de diagnostic; il s'agit là de tumeurs d'origine conjonctive, c'est-à-dire de sarcomes et non de tumeurs d'origine nerveuse, névroglique.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Mais les métastases ne sont pas exceptionnelles au sein même du tissu nerveux (cerveau ou cervelet) (*gliomes multiples*). Dans ce cas les cellules

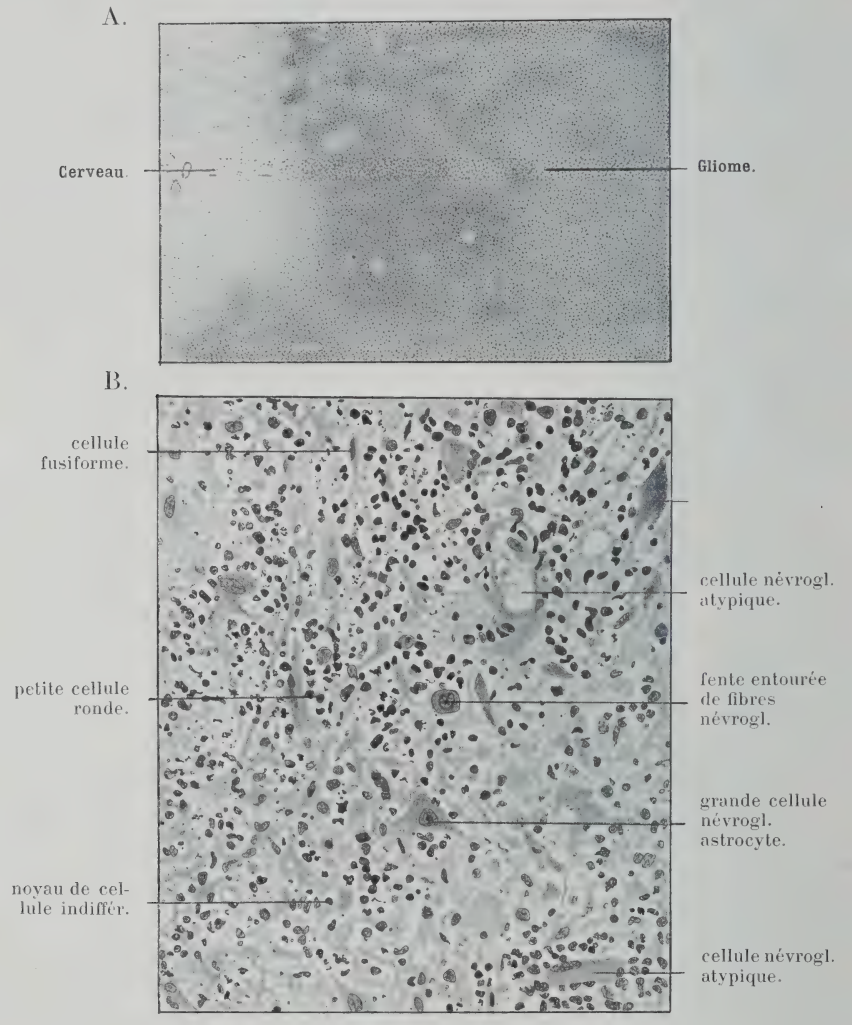


Fig. 69. — *Gliome du cerveau. Gr. :* 250/1. (Roussy.)

Gliome du lobe frontal ayant détruit une notable proportion de substance cérébrale. Coloration à l'hématéine-éosine qui permet d'étudier la morphologie cellulaire : grandes cellules étoilées, cellules araignées ou astrocytes dont le noyau volumineux est pourvu d'un gros nucléole central et le protoplasma muni de prolongements multiples que l'on ne peut suivre que sur une partie de leurs parcours, puis une infinité de petits noyaux arrondis, clairs et foncés, enfin en de multiples points des débris nucléaires, piqueté noirâtre informe. La tumeur est parsemée d'une charpente fibrillaire d'une ténuité extrême bien différente de la trame conjonctive. Cette différence déjà reconnaissable, sans coloration spéciale, devient évidente lorsqu'on a recours aux méthodes de coloration électives.

néoplasiques sont transportées à distance par l'intermédiaire des gaines péri-vasculaires de Virchow et Robin.

Le *gliome des nerfs périphériques* peut se rencontrer isolé ou sous forme de tumeurs multiples, réalisant alors le *syndrome de Recklinghausen*.

L'examen histologique montre des tourbillons coupés en tous sens et

Fig. 70. — *Gliome cérébral. Gr. :* 500/1. (Roussy.)
Coloration élective des fibrilles névrogliques. (Méthode de Lhermitte.)

On retrouve ici toutes les variétés cellulaires : cellules névrogliques embryonnaires à petit noyau arrondi ; grandes cellules à protoplasma foncé sans fibrilles, ou encore éléments de forme particulière avec cytoplasme allongé en ramifications grossières. A côté de ces types de cellules, pour ainsi dire normales, on remarque la présence d'éléments anormaux, à noyaux monstrueux, quelquefois binucléés, qui signale le degré d'activité de la tumeur.

Ces divers types cellulaires sont noyés dans le réseau fibrillaire qui comporte deux aspects différents : 1° grosses fibres courtes, prolongements protoplasmiques fréquemment rattachés à leur cellule d'origine ; 2° fines fibrilles en écheveaux, complètement différenciées, qui sont ici particulièrement importantes autour du vaisseau situé dans la partie inférieure de la figure.

formés de cellules allongées à noyaux ovoïdes. Le protoplasme est strié longitudinalement. A côté de ces tourbillons apparaissent des plages plus

claires comblées par un réticulum délié sur lequel on aperçoit des noyaux plus petits, généralement arrondis. Il s'agit là d'un syncytium continu, dans lequel il est impossible d'individualiser le protoplasma propre à chaque noyau (Lhermitte et Leroux).

Dans l'intérieur de cette tumeur passent çà et là quelques faisceaux cylindraxiles, non altérés, qui représentent les portions du nerf intact et expliquent le peu d'importance et parfois l'absence de troubles moteurs dans ces tumeurs.

Les *tumeurs des nerfs craniens* (nerfs acoustiques) ou des racines rachidiennes offrent les caractéristiques histologiques des gliomes périphériques et trouvent naturellement leur place dans ce groupe : les métastases qui se

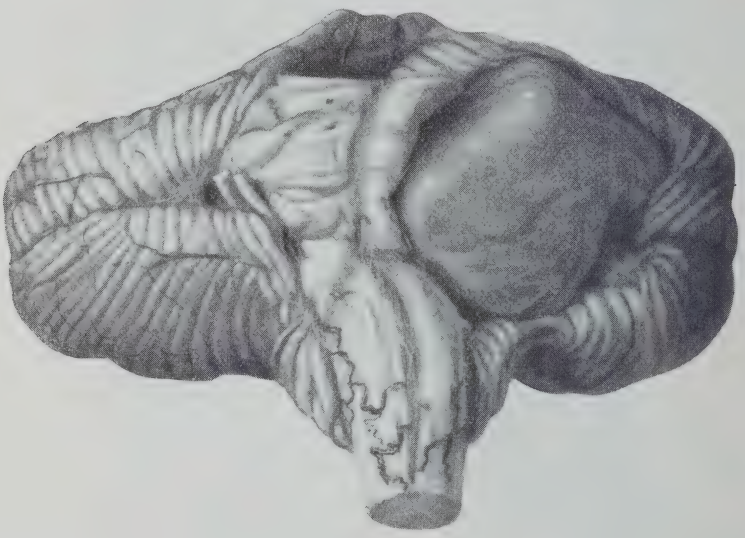


Fig. 71. — *Tumeur ponto-cérébelleuse gauche.*
Gliome de l'acoustique.
(Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.)

produisent parfois dans le système nerveux central sont très particulières parce qu'elles y acquièrent la morphologie des gliomes fibrillaires (Lhermitte et Guccione).

A côté du gliome périphérique il a été décrit une forme spéciale, assez rare, d'allure clinique très maligne et qui est constituée histologiquement d'une façon tout à fait différente. La cellule astrocyte fusiforme se transforme insensiblement, le noyau s'arrondit et s'entoure d'une gaine protoplasmique bien limitée, c'est-à-dire qu'on assiste à une évolution morphologique vers le type épithélial.

Le retour de la cellule néoplasique au type épithélial peut trouver son explication dans l'origine embryonnaire ectodermique de la cellule de Schwann.

L'origine et la nature des tumeurs développées aux dépens du *système de Schwann* longtemps discutées, semblent aujourd'hui devoir être comprises de la façon suivante. La cellule de Schwann, considérée comme une cellule

névroglique, proliférée, est par conséquent d'origine ectodermique; elle remplit, pour les nerfs périphériques, la même fonction que la névroglie

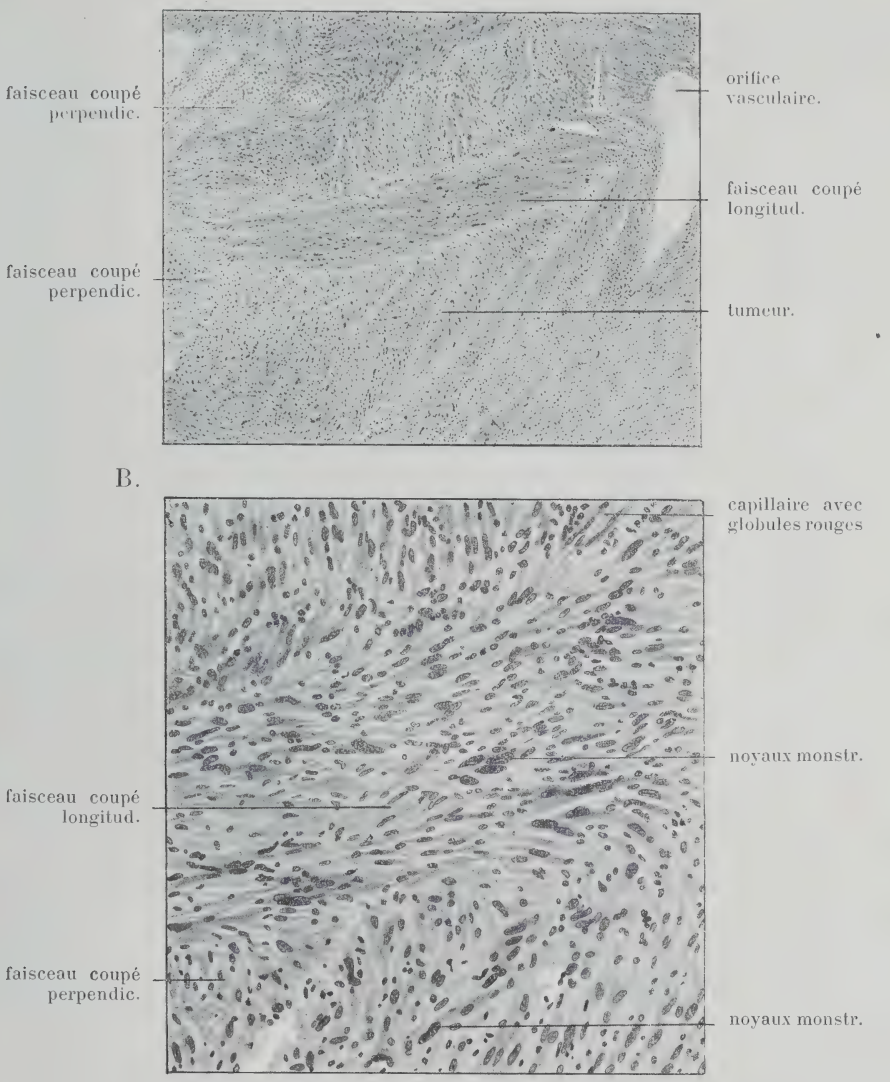


Fig. 72. — *Tumeur ponto-cérébelleuse.* (Roussy.)

A. *Aspect d'ensemble. Gr. :* 25/1. B. *Détails cytologiques. Gr. :* 250/1.

Il existe, à côté des gliomes centraux proprement dits, c'est-à-dire intra-cérébraux ou intra-médullaires, des tumeurs qui siègent à l'origine des nerfs craniens ou rachidiens. Leur morphologie cellulaire rappelle de très près le gliome central ainsi qu'on peut le voir sur la figure; il y a cependant plus grande abondance de cellules de microglie, petits noyaux arrondis sans protoplosma visible; et d'autre part absence des grands éléments astrocytaires. Ces gliomes se développent aux dépens de la gaine névroglique extra-centrale qui accompagne les nerfs à leur sortie du névraxe, sur un parcours restreint, et qui se continue sur le nerf périphérique par les gaines de Schwann de même origine embryologique.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

proprement dite pour le système nerveux central. Ceci permet de grouper dans une classe spéciale les tumeurs développées aux dépens du système de

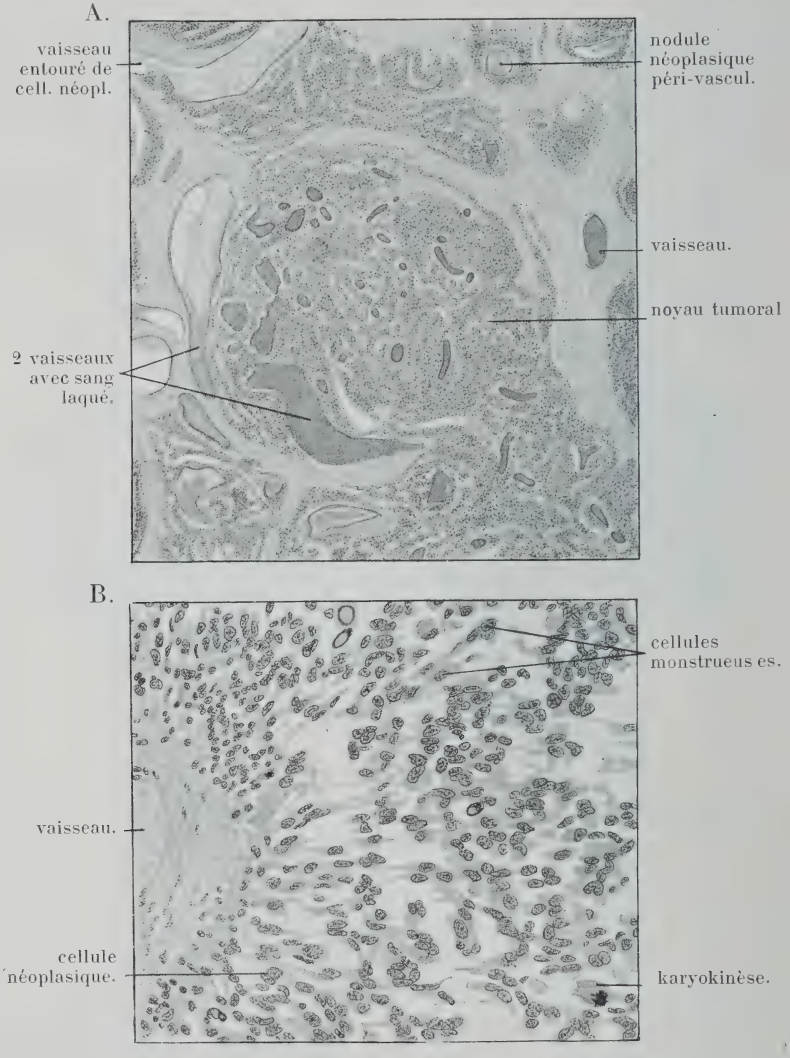


Fig. 73. — *Épithélioma des plexus choroïdes. Épithélio-gliome.* (Roussy.)

A. — *Tumeur pénétrant dans le tissu cérébral. Gr. :* 15/1.

B. — *Cellules autour d'un vaisseau : aspect périthélial. Gr.* : 225/1.

Tumeur volumineuse de l'hémisphère gauche, présentant de nombreuses zones hémorragiques, dégénérées et entrant en rapport direct avec le ventricule latéral.

En A, une vue d'ensemble de la préparation montre les amas néoplasiques foncés, de volume variable, parsemés de vaisseaux.

Un fort grossissement (fig. B) montre les cellules agencées en rayons de roue perpendiculairement à un vaisseau (aspect périthélial).

Leur morphologie est très variée, et l'on peut rencontrer tantôt des cellules nettement épithéliales, à côté des cellules névrogliques, plus ou moins étoilées. Cette association, pour n'être pas constante, n'est cependant pas rare et constitu l'épithélio-gliome.

Schwann, de les rapprocher des tumeurs névrogliques (*gliome périphérique*) et de les séparer nettement des tumeurs des nerfs périphériques développées aux dépens du tissu conjonctif : *fibrome* ou *sarcome*.

On a proposé pour certaines de ces tumeurs à structure fibrillaire le nom de *neurinome* (Vérocay) pour faire ressortir leurs caractères intermédiaires entre l'élément ganglionnaire et l'élément glial.

On a décrit quelques cas de *neurosarcomatose*. En réalité ce sont le plus souvent des gliomes périphériques plus ou moins atypiques. On y retrouve d'une part le caractère syncitial du protoplasme glial tout à fait différent de la séparation cellulaire du sarcome. D'autre part on reconnaît des vaisseaux normaux ou pourvus de cette gangue scléreuse plus ou moins hyaline, si spéciale aux gliomes centraux ou périphériques. Enfin cette soi-disant neuro-sarcomatose ne métastase pas dans les viscères, mais seulement dans le système nerveux.

Tumeurs de l'épendyme. — Le revêtement de l'épendyme et des ventricules, ainsi que les plexus choroïdes, donnent naissance à des tumeurs d'aspect microscopique et histologique assez caractéristique. Leur siège varie suivant le point de départ, mais on le délimite facilement d'avec le tissu nerveux, car elles font saillie dans les cavités ventriculaires, offrent fréquemment l'aspect villeux et sont de teinte hémorragique prononcée.

Histologiquement, en constate des formations végétantes dont les axes conjonctivo-vasculaires sont coiffés d'une ou de plusieurs assises de cellules cylindro-cubiques. L'*aspect périthéliomateux* par nécrose des éléments très distants des vaisseaux, ou au contraire l'*aspect cylindromateux* par dégénérescence des axes conjonctifs n'y sont pas rares.

Entre le gliome et l'épithélioma ventriculaire doit être rangé un groupe de tumeurs intermédiaires participant de l'une et de l'autre forme et que l'on a dénommées les *épithélio-gliomes*. L'existence de ces variétés n'est pas pour nous surprendre si l'on se reporte à l'origine embryonnaire commune des deux types cellulaires. On a même constaté des *neuro-épithélio-gliomes*.

Ce sont des tumeurs que l'on observe chez l'enfant, surtout dans la région de l'œil ou de la rétine, et qui sont caractérisées histologiquement par un mélange très variable de tissu gliomateux et d'arborisations ou travées parallèles conjonctives revêtues de cellules épithéliales. Ces dernières se présentent fréquemment comme une simple couronne de cellules rayonnant autour d'un point central : ce sont les *corps en rosette*.

b) TUMEURS DE LA CELLULE GANGLIONNAIRE

a) ***Tumeurs embryonnaires***. — Le **neuroblastome** est constitué par des cellules fusiformes et polyédriques, à prolongement peu abondant et souvent disposées en palissade ou ordonnées concentriquement en rosette.

b) ***Tumeurs adultes***. — **Ganglio-neuromes.** — C'est la tumeur développée aux dépens de la cellule ganglionnaire elle-même, que l'on voit se diviser et se multiplier, et ceci contrairement à la théorie classique de l'indivisibilité des cellules nerveuses.

Ces tumeurs siègent habituellement au niveau du cerveau plus rarement

du cervelet (Lhermitte et Dumas), très exceptionnellement ailleurs. Macroscopiquement ce sont des tumeurs plus ou moins pâles, de couleur chair, avec quelques taches hémorragiques et qui ne dépassent guère le volume d'un œuf de poule.

Elles sont formées par des éléments qui peuvent prendre l'aspect des différentes cellules cérébrales, cellules pyramidales, cellules de la couche granuleuse, etc. Elles présentent un ou plusieurs noyaux, des corps de Nissl, des enclaves chromatiques très nettes, des prolongements cylindraxiles nombreux, volumineux et formant un réseau très dense.

Les *ganglio-neuromes* des nerfs périphériques sont des tumeurs volumineuses, à bords frangés excentriques par rapport au tronc nerveux. L'examen histologique permet d'y reconnaître l'existence de cellules nerveuses et d'un feutrage de filaments cylindraxiles. Il faut considérer ces tumeurs comme développées aux dépens de neuroblastes aberrants.

B. — TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE

Il existe des tumeurs adultes et embryonnaires du système sympathique et de ses annexes ainsi que du système para-sympathique (médullo-surrénale et de ses annexes).

Les *ganglio-neuromes sympathiques embryonnaires*, formés par des cellules sympathogoniques disposées en rosette, peuvent revêtir soit le type complètement indifférencié : *sympathome embryonnaire* (Masson et Pick) avec cellules rappelant le lymphocyte moyen; soit le type plus différencié : *sympathoblastome* (Lapointe et Lecène, Poll) avec cellules se rapprochant des cellules ganglionnaires adultes et avec prolongements cylindraxiles. Le sympathome embryonnaire appartient à la fois aux tumeurs de la lignée sympathique et à celles de la lignée chromaffine.

Le *ganglio-neurome sympathique adulte* ne diffère que très peu du ganglio-neurome central.

Les tumeurs du type chromaffine sont : la *parasympathome* (type de transition) et le *para-gangliome* (type adulte) (Alezais et Peyron). Elles sont composées de cellules volumineuses polymorphes, riches en protoplasma, contenant des vacuoles, des enclaves et des granulations propres qui ont une affinité toute spéciale pour le chrome, d'où leur nom.

Il est difficile de reconnaître dans une tumeur du type adulte ces éléments phaéchaomocytes; dans les tumeurs du type transitoire c'est plus facile.

Cliniquement les para-sympathomes sont des tumeurs de l'âge adulte qui apparaissent aussi bien chez la femme que chez l'homme; ils sont peu malins. Les sympathomes essentiellement malins sont d'origine congénitale, dysembrioplastiques, et apparaissent à la toute première enfance, sans prédilection de sexe (Masson et Quirin). La différenciation cellulaire progresse avec l'âge tandis que la malignité diminue notablement.

Les tumeurs du système nerveux central et périphérique apparaissent surtout à l'âge adulte (40-60 ans) et n'accusent aucune prédilection de sexe.

Leur pronostic dépend en grande partie de leur siège; développées dans

des cavités closes à parois inextensibles, elles déterminent la mort bien plus par troubles mécaniques et vasculaires que par destruction de l'organe dans lequel elles se développent ou par intoxication générale.

§ 2. — TUMEURS MÉLANIQUES

Les tumeurs pigmentaires sont caractérisées par leur coloration brune ou noire due à la présence de la mélanine. Ce sont des tumeurs fréquentes,

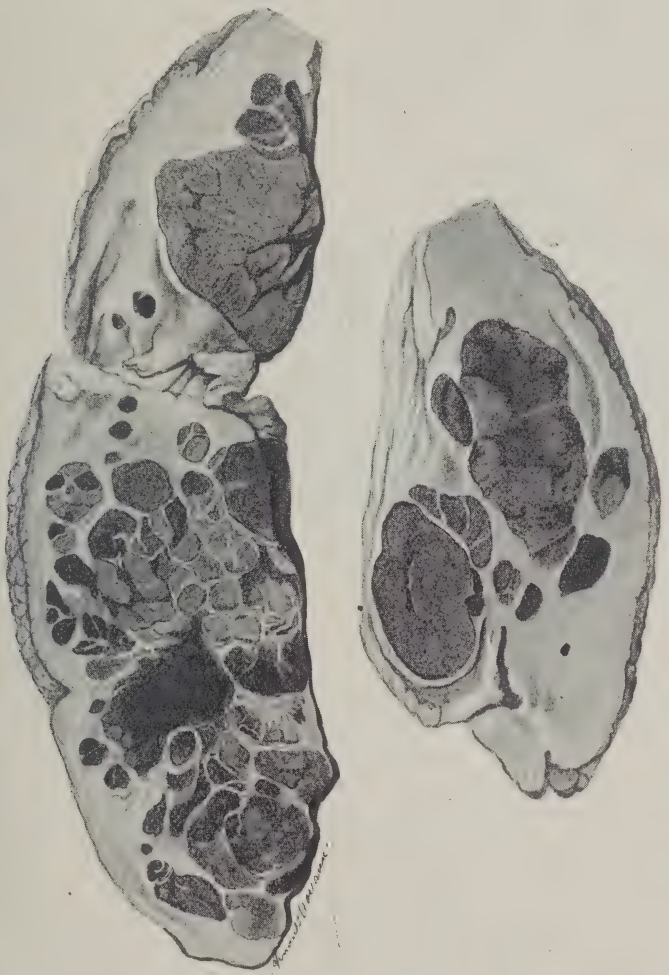


Fig. 74. — *Épithélioma nævique pigmenté de la région dorsale.*
(*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.*)

à évolution rapide et particulièrement malignes sous leur forme cancéreuse. Elles n'apparaissent généralement que chez l'adulte, au moment de la mobilisation pigmentaire (blanchiment des cheveux, teinte foncée des téguments), c'est ce que Borrel appelle la *crise pigmentaire*.

Les tumeurs mélaniques se rencontrent fréquemment chez le cheval où

elles affectent presque exclusivement les animaux blancs et surtout les animaux hors d'âge.

Elles peuvent être bénignes ou malignes, et se développent au niveau des organes qui normalement contiennent de la mélanine : peau (cellules basales, chromotophores), œil (choroïde, rétine.)

Mélanomes bénins. — Ce sont surtout les différents types de *nævi cutanés* : nævi pigmentaires plans ou saillants, nævi verruqueux ou verrues molles (voir p. 555).

Au niveau de l'œil les tumeurs mélaniques bénignes sont rares; elles siègent au niveau du limbe cornéen (Clunet et Onfray).

Mélanomes malins. — Au niveau de la peau, ce sont les *nævo-carcinomes*, ou *épithéliomas nævigues pigmentaires* développés aux dépens des cellules nævigues (d'origine épithéliale).

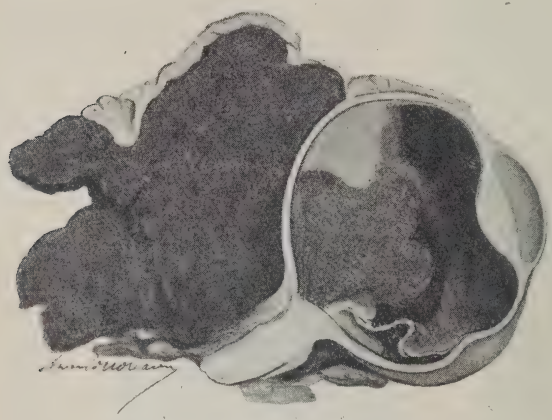


Fig. 75. — *Sarcome mélanique de l'œil.*
(*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.*)

Ces tumeurs sont caractérisées par :

1° La monstruosité cellulaire; caractère moins facile à constater que dans les autres cancers. Néanmoins on notera des monstruosités dans la forme et la division des noyaux, avec disparition dans un grand nombre d'éléments, des caractères de différenciation; cette disparition est particulièrement sensible dans les régions jeunes, en voie d'accroissement, qui élaborent moins de pigment mélanique.

Mais les caractères fondamentaux de la malignité sont l'envahissement destructif, les récidives et les métastases;

2° L'envahissement destructif est représenté par la prolifération des « nids » de cellules nævigues à l'intérieur de l'épiderme; puis par l'ulcération, l'envahissement et la destruction des couches profondes du derme et de l'hypoderme;

3° Les récidives après ablation chirurgicale sont souvent précoces.

4° Les cellules néoplasiques colonisent dans les ganglions où elles forment à nouveau des tumeurs mélaniques généralement beaucoup plus noires que la tumeur primitive; dans les viscères (foie, poumon, myocarde, rate) ou dans les os. Parfois les noyaux secondaires peuvent être complètement incolores.

Au niveau de l'œil, le mélanome malin prend ordinairement naissance au niveau de la choroïde; c'est le *sarcome mélanique* d'évolution particulièrement grave Exceptionnellement, il se développe aux dépens de la couche épithéliale pigmentée de la rétine : *épithélioma mélanique.*

Place nosographique des tumeurs mélaniques. — Elle est encore discutée, en raison des divergences d'opinion émise par les auteurs sur la cellule pigmentaire.

Théorie dualiste. — Le rôle d'élaboration de la mélanine appartient à la fois aux cellules épithéliales de la couche basale de la peau ou à celles de la rétine, et aux cellules conjonctives dites *chromatophores.* Les premières donneront des tumeurs du type épithélial (*épithéliomes mélaniques*), les deuxièmes des tumeurs du type conjonctif (*sarcomes mélaniques*). D'après Unna et Darier les cellules pigmentaires ou non des nævi cutanés sont d'origine épithéliale; elles donnent donc naissance à des *épithéliomas nævigues mélaniques.*

Théorie uniciste. — Il n'y a qu'une sorte de cellules, tout à fait spéciale, qui sont chargées de l'élaboration du pigment; ce sont les *chromatophores* (Ribbert), d'origine épithéliale ou conjonctive, mais différenciés dès l'embryon en vue de la fonction pigmentaire. La mélanine des cellules épithéliales n'est qu'un pigment d'emprunt apporté par les chromatophores. Toutes les tumeurs pigmentaires sont des *chromatophoromes* (Ribbert)

Théorie du réseau pigmentaire. — Borrel a démontré l'existence chez certains animaux (sangsues, poissons, têtards d'alytes) d'un système pigmentaire formant un tout homogène engaînant les nerfs, les vaisseaux, la basale cutanée, l'intestin, etc. Ce système ou *plan pigmentaire* est surtout riche dans le tissu sous-épidermique. Il forme un voile de cellules foliacées d'où dérivent des cellules pigmentaires qui s'isolent, se détachent pour aller, les unes vers l'épiderme, dans les interstices malpighiens, et les autres engaîner chez différentes espèces animales, les vaisseaux sanguins. Ce plan pigmentaire ou pré-pigmentaire a un double rôle : rôle nutritif et rôle de protection des ramifications nerveuses contre la lumière.

Le tissu malpighien différencié ne fabrique donc jamais le pigment qu'il contient. Ce pigment est exogène, il est apporté par des cellules spéciales qui servent de pont entre le plan pigmentaire et les cellules du tissu malpighien. Chez la sangsue, le système pigmentaire prend le type d'un vrai système circulatoire; les cellules pigmentaires forment un vaste réseau de cellules qui toutes communiquent entre elles.

Dans les nævi et les nævo-carcinomes, Borrel admet que la cellule blanche nævique est une cellule du *type pré-pigmentaire,* tandis que le chromatophore serait l'équivalent des cellules pigmentaires de la série animale. Le chromatophore peut envoyer du pigment dans la cellule malpighienne et aussi dans les cellules péri-vasculaires.

Pour Borrel enfin le grain ou plaste pigmentaire (ou pré-pigmentaire) est un organisme préformé, capable de se multiplier et de contaminer les cellules diverses.

Reprenant la théorie du réseau pigmentaire de Borrel, Masson a apporté à la pathologie du système pigmentaire des idées nouvelles et intéressantes. Il admet l'existence d'un *réseau tropho-mélanique* formé de *cellules amboceptrices*, cellules étoilées, assez volumineuses qui correspondent aux chromatophores. Leur corps protoplasmique se compose d'une partie étalée et d'un grand nombre de pseudopodes qui s'enfoncent dans les interstices

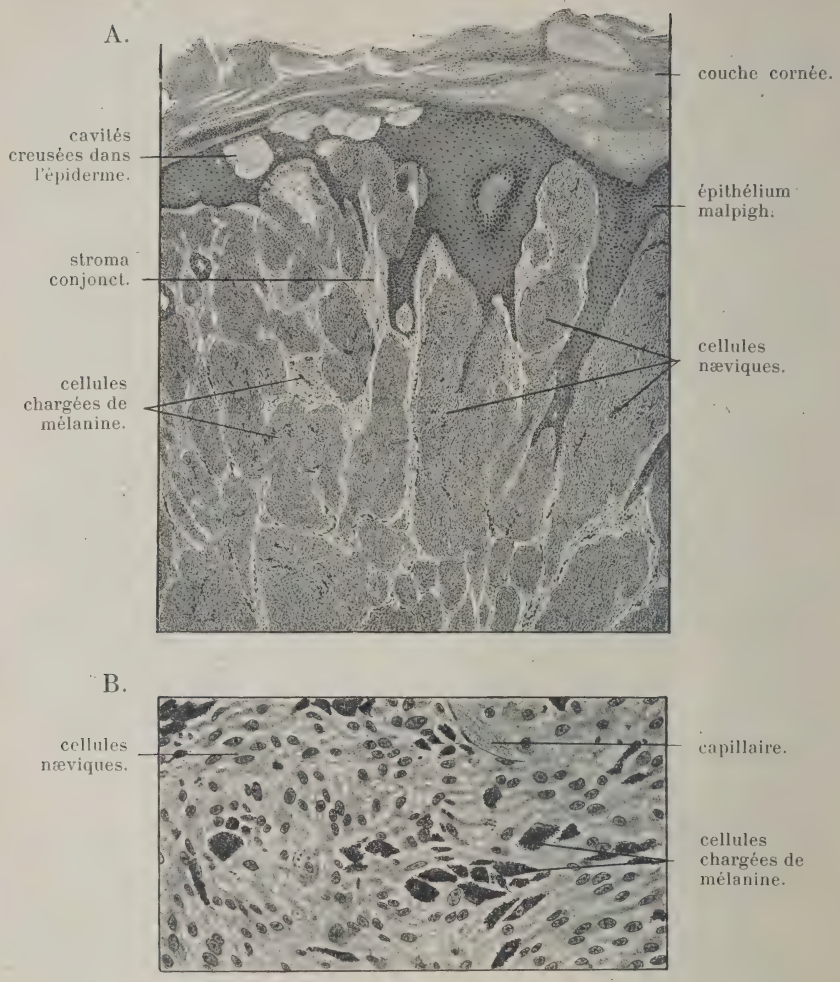


Fig. 76. — *Épithélioma nævique pigmentaire de la plante du pied.* (Roussy.)

Il s'agit d'une tumeur noire de la plante du pied enlevée chirurgicalement. 3 mois après l'opération, métastases ganglionnaires.

A. — On reconnaît ici un épithélium malpighien cutané présentant en surface une couche cornée lamelleuse épaisse, mais au milieu de laquelle on distingue les noyaux jusque dans les éléments les plus superficiels, véritable parakératose marquant déjà un certain trouble dans l'évolution normale; dégénérescences cellulaires partielles signalées par les cavités anormales situées au voisinage de la surface. Les sinuosités de la couche basale sont particulièrement marquées. (Gr. 25/1)

Dans le derme on aperçoit la tumeur qui se montre constituée par la prolifération de cellules nævіques qui pénètrent très loin dans la profondeur; abondance de pigments mélaniques disséminés irrégulièrement soit dans le stroma conjonctif, soit en pleine masse néoplasique.

B. — Les cellules néoplasiques apparaissent, à un plus fort grossissement (220/1) de forme extrêmement variable et l'on peut noter des monstruosités en assez grand nombre; quelques caryocinèses. Le pigment mélanique apparaît sous forme de petits grains ou amas bruns ou noirs, habituellement au sein du cytoplasme de certaines cellules qui prennent dans le cas présent des tailles gigantesques, d'autres fois entre les éléments cellulaires.

cellulaires épidermiques, les interstices vasculaires ou dermiques. Leur noyau est ellipsoïde, vésiculeux comme celui des cellules épidermiques. Les cellules amboceptrices sont abondamment pourvues de ferments, de

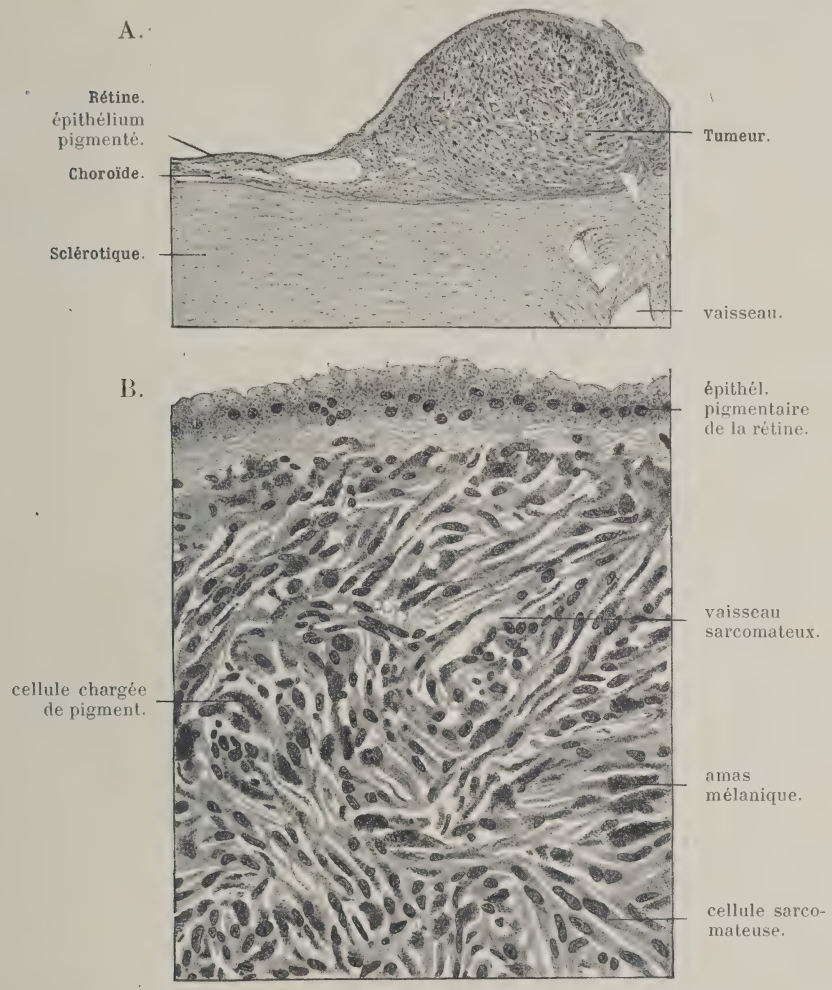


Fig. 77. — *Sarcome mélanique de l'œil.* (Roussy).

En A (Gr. 32/1), vue d'ensemble de la tumeur développée dans la choroïde et refoulant la rétine. La sclérotique fibreuse, épaisse, est indemne.

En B (Gr. 250/1), l'architecture tourbillonnante et la morphologie fuso-cellulaire des éléments permettent le diagnostic de sarcome; les noyaux monstrueux ou atypiques, les mitoses sont multiples. Le pigment mélanique infiltre richement le cytoplasme de certaines cellules tumorales ou les espaces inter-cellulaires.

même que les cellules basales de l'épiderme dont elles ne seraient que des formes adaptées à une fonction spéciale. Parmi les substances que ces cellules empruntent à celles du derme existe vraisemblablement un déchet pigmentaire, le chromogène oxydable qui se transforme en pigment au con-

tact du ferment oxydant contenu dans les cellules basales. Le pigment, une fois constitué dans l'épiderme, est retransporté dans le derme par les

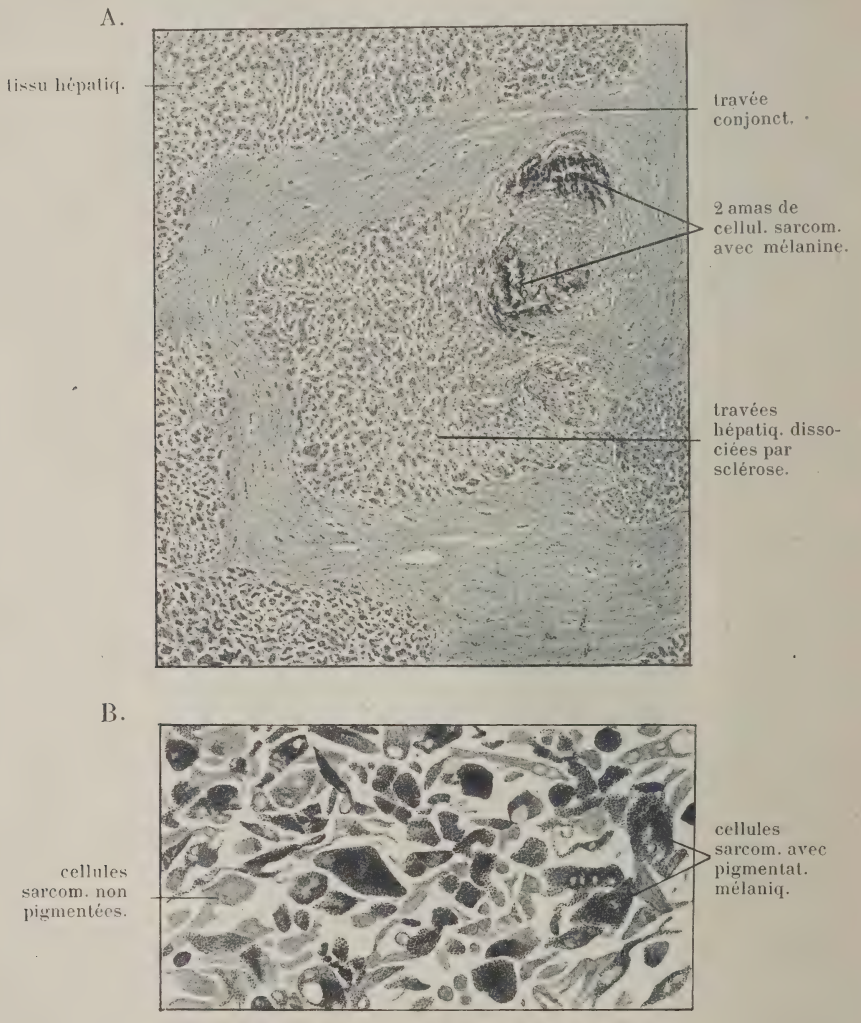


Fig. 78. — *Sarcome mélanique du foie.* (Roussy.)

Foie truffé de nodules noirs, secondaires à un sarcome mélanique de la choroïde. En A une vue d'ensemble d'un nodule métastatique au sein du parenchyme hépatique cirrhotique. (Gr. 50/1).

Au fort grossissement (Gr. 500/1), au niveau de l'une des métastases, on retrouve les cellules sarcomateuses, surchargées de pigment mélanique et affectant des proportions parfois gigantesques; le pigment a tatoué partiellement les cellules du stroma conjonctif.

mêmes cellules. Grâce à une substance synthétique, la *dioxyphénylalanine*, découverte par Bloch de Zurich, on peut mettre en évidence, par la *dopa-réaction*, le ferment oxydasique capable de transformer le chromogène en

pigment. Cette réaction montre que les cellules amboceptrices épithéliales (ou cellules de Langerhans) sont *dopa-positives*, les cellules conjonctives du derme, *dopa-négatives*; ces dernières ne peuvent donc pas élaborer de pigment et ne sont pas mélanogènes; si elles sont pigmentées, c'est grâce à un tatouage naturel. Il existe donc deux types de tumeurs mélaniques : *les tumeurs tatouées* ou *pigmentaires fausses*, et *les tumeurs mélanogènes* ou *pigmentaires vraies*.

D'après Masson « de même que certaines tumeurs de la peau sont formées « exclusivement de cellules vouées à la différenciation malpighienne, cer- « taines autres tumeurs peuvent être formées exclusivement de mélano- « blastes, ce sont les nævi et les cancers nævoïques. Les cellules de ces « tumeurs ont les propriétés générales des cellules basilaires de l'épi- « derme : présence de dopa-oxydase, aptitude à se différencier selon deux « types fonctionnels, l'un épithélial, l'autre trophique, et à produire du « pigment mélanique, aptitude à subir la transformation myoïde ou con- « nective. Les nævi présentent des plans superposés où les éléments répon- « dant à ces différenciations se succèdent. Les nævo-cancers ont une « structure variable avec le mode de différenciation des cellules qui les « constituent. La conservation du type épithélial caractérise les nævo-épi- « théliomes; l'acquisition de propriétés mésenchymateuses caractérise les « nævo-sarcomes. Leur pigmentation est contingente, liée à la présence de « dopa-oxydase et à la fonction amboceptrice. Ces tumeurs forment un « groupe qui dérive de la portion épithéliale du réseau tropho-mélanique. « Si ce réseau est plus qu'une abstraction théorique, il doit exister des « tumeurs qui dérivent de sa portion dermique. »

L'existence d'un réseau mélanique chez l'homme est à notre avis encore du domaine de l'hypothèse; aussi les déductions qu'en ont tirées Borrel et Masson demandent-elles à être appuyées sur de nouveaux faits. L'avenir jugera de la question. Jusqu'à plus ample informé, nous conserverons donc, avec les dualistes, la division des tumeurs mélaniques en épithélioma et en sarcome mélanique (Roussy).

IV. — TUMEURS D'ORIGINE EMBRYONNAIRE

Les tumeurs que nous avons étudiées jusqu'ici sont toutes des *tumeurs simples*, reproduisant d'une façon plus ou moins exacte un élément tissulaire de l'organisme normal adulte. Ce qui les caractérise avant tout, c'est l'homogénéité de leurs composants cellulaires qui les oppose au polymorphysme des éléments des lésions inflammatoires.

Nous abordons maintenant l'étude d'une nouvelle catégorie de tumeurs formées de *tissus multiples*, d'origine épithéliale ou conjonctive : ce sont les *tumeurs embryonnaires* ou *embryomes*.

Les limites du cadre de ces tumeurs sont très plastiques et peuvent être plus ou moins étendues, suivant la conception des auteurs. Certains, renouvelant l'ancienne théorie de Cohnheim, tendent à voir, non seulement dans les tumeurs à tissus multiples mais même dans celles à tissu simple, une origine remontant à un vice de développement; ils élargissent ainsi le cadre des

« dysembryoplasies » (Letulle) jusqu'à y faire rentrer presque toutes les tumeurs. D'autres rétrécissent au contraire le cadre des embryomes et considèrent, non seulement les tumeurs à tissu simple mais aussi beaucoup de tumeurs à tissus multiples, comme résultant de la prolifération d'un seul élément tissulaire ; la présence de tissus différents dans une même tumeur s'expliquerait par la métaplasie du tissu d'origine (Lubarsch, Masson, Ewing).

Nous limiterons le cadre des tumeurs embryonnaires aux seules tumeurs dont l'origine embryonnaire est évidente et admise par tous.

Les *Embryomes* sont des tumeurs *bénignes*; elles ne deviennent *malignes*

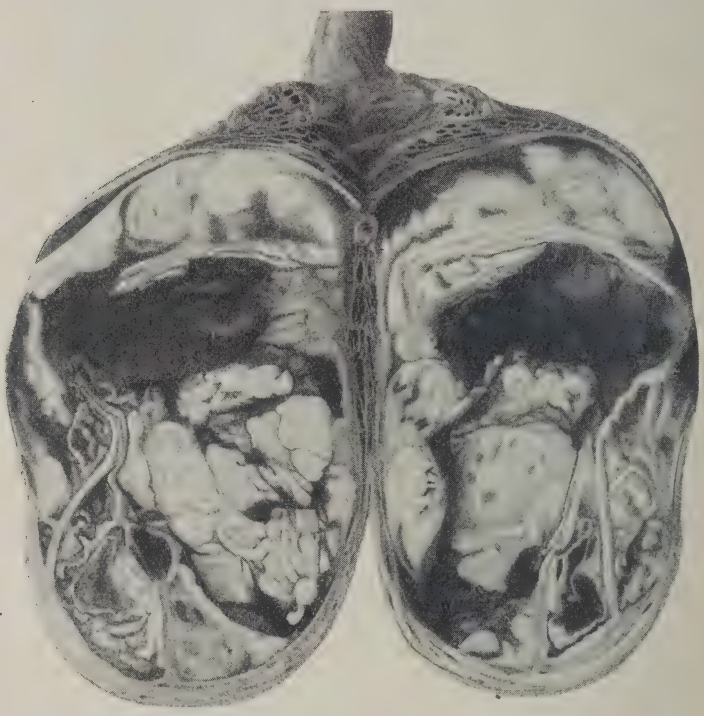


Fig. 79. — *Tumeur mixte du testicule.*
(*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.*)

que par la cancérisation d'un de leurs tissus constituants, épithélium ou tissu conjonctif et donnent alors un des cancers étudiés précédemment (épithélioma, sarcome, etc.).

Suivant l'importance des éléments sur lesquels a porté le vice de développement, on peut diviser les embryomes en trois catégories.

1° *Les embryomes simples* ou *monodermiques* dans lesquels l'élément tumoral relève d'un vice de développement d'un élément simple : cellule isolée, groupe de cellules semblables, fragment d'un seul tissu.

2° *Les embryomes organoïdes* ou *bidermiques* dans lesquels on trouve des tissus multiples provenant d'un vice de développement d'éléments à potentiel évolutif plurivalent ou de plusieurs éléments réunis en organes : arcs

bronchiaux, débris déciduaux, éléments germinatifs subissant un développement anarchique par fécondation incomplète ou parthénogénèse.

3° *Des embryomes tératoïdes* ou *tridermiques* qui sont des formations

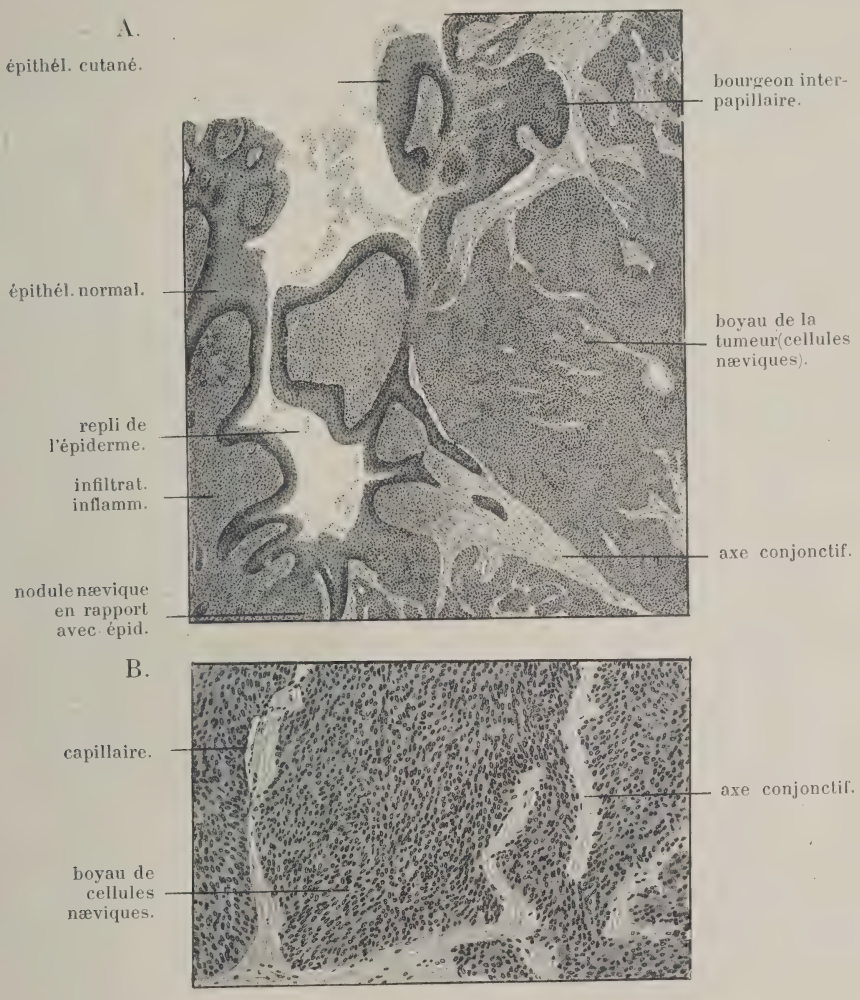


Fig 80. — *Épithélioma nævique non pigmenté.* Roussy.)

Tumeur ulcérée de la fesse chez une femme de 57 ans et dont le début remontait à 4 mois 1/2 environ.

A. — L'épithélium cutané largement sinueux, hyperacanthosique, recouvre la tumeur. Celle-ci est homogène et comporte un type uniforme de cellules épithéliales indifférenciées. (Gr. 32/1.)

En B (Gr. 110/1), aspect des cellules nævigues. — Absence totale de pigment dans le cas présent.

gémellaires, uni-ovulaires, dans lesquelles la séparation des deux individus ne s'est faite qu'incomplètement. Les embryomes tératoïdes sont donc, soit des éléments germinatifs où la fécondation a pu être normale ou patholo-

gique (parthénogenèse), mais où le développement a été vicié à une époque suffisamment tardive pour que les deux individus aient pu se développer plus ou moins complètement jusqu'à un stade relativement avancé ; soit des éléments germinatifs à fécondation double, mais imparfaite, de sorte que dès le début, seuls des fragments d'individu ont pu se développer.

Ils comprennent les tumeurs mixtes complexes des glandes sexuelles et les monstres ou tératomes ; ceux-ci font partie de la *tératologie* et ne doivent pas nous arrêter ici.

EMBRYOMES SIMPLES OU MONODERMIQUES

Nævi.

Les nævi sont des malformations congénitales de la peau, pouvant apparaître soit à la naissance, soit beaucoup plus tard, chez l'adulte ou mieux chez le vieillard. On en distingue différentes variétés.

Les *nævi pigmentaires* sont des taches brunes noirâtres avec ou sans épaississement de la peau, de forme et de dimensions diverses. Les unes apparaissent dès la naissance (*signes ou envies*) ; les autres à la puberté ou même vers cinquante ans (*taches hépatiques*, *grains de beauté*).

Leur structure est variable. Dans les taches planes, le pigment est localisé dans l'épiderme seul, prédominant dans la couche basale comme dans la peau des nègres. Dans les taches saillantes (*lentigo*), ce sont des amas de chromatophores dans le corps papillaire (cellules nævіques) avec souvent immigration de ces éléments entre les cellules du corps muqueux.

Le pigment mélanique s'accumule d'une part à l'intérieur des chromatophores intra-épidermiques et surtout dermiques, et d'autre part dans les cellules normales voisines (cellules conjonctives mobiles et fixes du tissu conjonctif voisin, cellules malpighiennes du corps muqueux) et même parfois entre les cellules (interstices conjonctifs).

Les *nævi pilaires* sont des taches pigmentées plus ou moins saillantes au niveau desquelles il y a prolifération exagérée des follicules pileux et des glandes sébacées. On constate parfois des inclusions de débris épidermiques dans le derme, d'où la production de kystes épidermiques. Quelquefois, des malformations vasculaires peuvent se surajouter : *Nævus pigmentaire télangiectasique ou angiomateux.*

Les *nævi tubéreux* ne sont plus de simples taches, mais des hyperplasies plus ou moins saillantes ou infiltrées.

Les *nævi molluscum* sont des productions flasques sur lesquelles l'épiderme est souvent ridé et aminci. Ces nævi sont plans, étalés et donnent à la palpation la sensation d'une dépression du derme, ou pédiculés, *molluscum pendulum*. Ceux-ci peuvent atteindre un volume énorme (orange, tête d'enfant) ; on les appelle alors *fibrome molluscum*.

Au point de vue histologique, on constate l'atrophie de toutes les couches de l'épiderme, ainsi que du réseau élastique du derme. Suivant les cas, il y a prédominance de tissu fibreux, graisseux ou muqueux. Il peut exister parfois une prolifération de petits troncs nerveux dont la gaine est remplie de

place en place par de petites productions fibreuses : *névrome plexiforme.*

Les *nævi cellulaires* ou *nævi verruqueux* mous sont les verrues fréquentes à la face, au cou, au thorax et au niveau des organes génitaux externes. Elles peuvent être congénitales ou apparaître plus tard, chez l'enfant ou l'adulte. A l'examen histologique le derme est infiltré par des cellules d'un type spécial : *cellules nævïques.* Elles sont arrondies, volumineuses, souvent allongées, à protoplasma abondant et à gros noyaux ; elles ont le caractère nettement épithélioïde et se rapprochent des cellules de la couche basale de l'épithélium, d'où elles dérivent par bourgeonnement et étranglement des bourgeons interpapillaires (Unna, Darier).

Ces cellules nævïques forment des amas ou des travées disposées en tous sens dans le derme et souvent aussi de petits amas, *nids* ou *thèques* développés dans l'épiderme, en plein corps muqueux de Malpighi. Le stroma conjonctif est bien distinct des travées tumorales. Les cellules nævïques sont tantôt sans pigment, *leuco-nævus*; tantôt chargées de pigments mélanique, *mélano-nævus.*

Souvent enfin il arrive que le nævus, tumeur bénigne, se transforme en tumeur maligne. C'est alors le *nævo-carcinome* ou *epithélioma nævique* qui lui aussi peut être ou non chargé de pigment (voir tumeurs mélaniques).

La maladie de Recklinghausen ou Neurofibromatose est un type de maladie nævique. Affection congénitale et habituellement familiale, elle est caractérisée par : des troubles mentaux; des tumeurs (gliomes) développées sur le trajet des nerfs périphériques ; des taches pigmentaires habituellement lisses, quelquefois pilaires ; des tumeurs cutanées tubéreuses de différents types : molluscum simple, fibrome molluscum, névrome plexiforme. Une des tumeurs est généralement volumineuse; c'est la *tumeur majeure* souvent constituée par un état éléphantiasique localisé et congénital de la peau (*dermatolyse*).

Tumeurs Kystiques.

Kystes congénitaux; maladie kystique. — Il faut réserver l'appellation de *kyste* aux tumeurs uni- ou multiloculaires, comprenant une paroi conjonctive tapissée à l'intérieur par un épithélium (*kystes épithéliaux*), ou par un endothélium (*kystes séreux*); leur contenu est liquide.

A côté des kystes parasitaires (*hystes hydatiques*), à côté des kystes consécutifs à la rétention dans les tissus glandulaires (*hydronéphrose, œufs de Naboth* des métrites cervicales) qui ne rentrent pas dans notre sujet, les kystes d'origine congénitale forment une classe importante des tumeurs : *maladie kystique du rein, du foie, du sein, du testicule; kystes des glandes endocrines, du cou, du péritoine*, etc.

Nous n'en étudierons ici qu'un seul exemple :

Maladie polykystique du rein. — Il s'agit là d'une lésion remontant habituellement à la naissance, souvent décelable seulement chez l'adulte, qui frappe habituellement les deux reins et souvent aussi le foie, le pancréas, et même le poumon.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

A l'œil nu, le rein ou les deux reins sont très considérablement augmentés de volume et transformés en un organe irrégulier, bourré de kystes qui sur la coupe macroscopique apparaissent remplis d'un liquide séreux ou colloïde. Ces kystes, en se développant, finissent par détruire complètement le parenchyme rénal.

Au point de vue histologique, les kystes sont formés par une paroi mince fibreuse sur laquelle repose un épithélium de revêtement formé de cellules cylindriques en une seule couche et qui de temps en temps envoie dans l'intérieur du kyste des éperons ou végétations.

Certains kystes semblent être d'origine capsulaire, d'autres d'origine tubulaire, mais leur pathogénie reste encore à déterminer.

Kystes dermoïdes. — Les kystes dermoïdes sont des tumeurs formées par l'enclavement d'un fragment épidermique au moment de l'occlusion des fentes embryonnaires.

Ils siègent surtout au niveau des fentes branchiales (queue du sourcil, pourtour de l'orbite, cou), et au niveau du raphé périnéal et scrotal.

Ce sont des tumeurs à contenu liquide, plus souvent pâteux (sebum), à parois formées par un revêtement épidermique complet contenant souvent dans son épaisseur des poils et des glandes sébacées et sudoripares.

Les *loupes*, tumeurs siégeant au cuir chevelu (rarement au scrotum), congénitales, mais ne se développant que chez l'adulte et le vieillard, sont constituées histologiquement par un contenu sébacé développé dans l'épaisseur de bourgeons épidermiques malformés.

Tumeurs d'origine dentaire.

Elles ne se développent pas aux dépens de la dent adulte, mais bien aux dépens des « débris épithéliaux paradentaires » que Malassez a retrouvés chez l'adulte, à l'état normal. Il en existe plusieurs variétés.

Kystes des mâchoires. — Ces tumeurs dérivent soit du follicule dentaire lui-même, soit des bourgeons épithéliaux paradentaires. On en distingue 3 variétés :

Les *kystes dentifères* s'observent uniquement pendant la seconde dentition et se développent au moment où l'activité de croissance des dents est maxima (d'une part de 6 à 10 ans, et d'autre part de 20 à 30 ans, au moment de l'apparition de la dent de sagesse).

Ils siègent habituellement au niveau du maxillaire inférieur et constituent des kystes uniques et uni-loculaires. Le kyste contient un liquide clair, filant et toujours une dent plus ou moins complète.

A l'examen microscopique, la paroi est formée par du tissu conjonctif et tapissée intérieurement par un épithélium pavimenteux stratifié dont les cellules malpighiennes prennent par places l'aspect étoilé (*type adamantin*).

Les *kystes uniloculaires non dentifères*, s'observent presque toujours chez l'adulte au voisinage de la racine des dents cariées, *kystes radiculo-dentaires*. Ils se distinguent des kystes dentifères par le fait qu'ils apparaissent en dehors de la dentition et qu'ils ne contiennent pas de dents. La lésion

inflammatoire chronique (carie) a fait proliférer les bourgeons épithéliaux paradentaires.

La structure histologique est la même que dans les kystes dentifères :

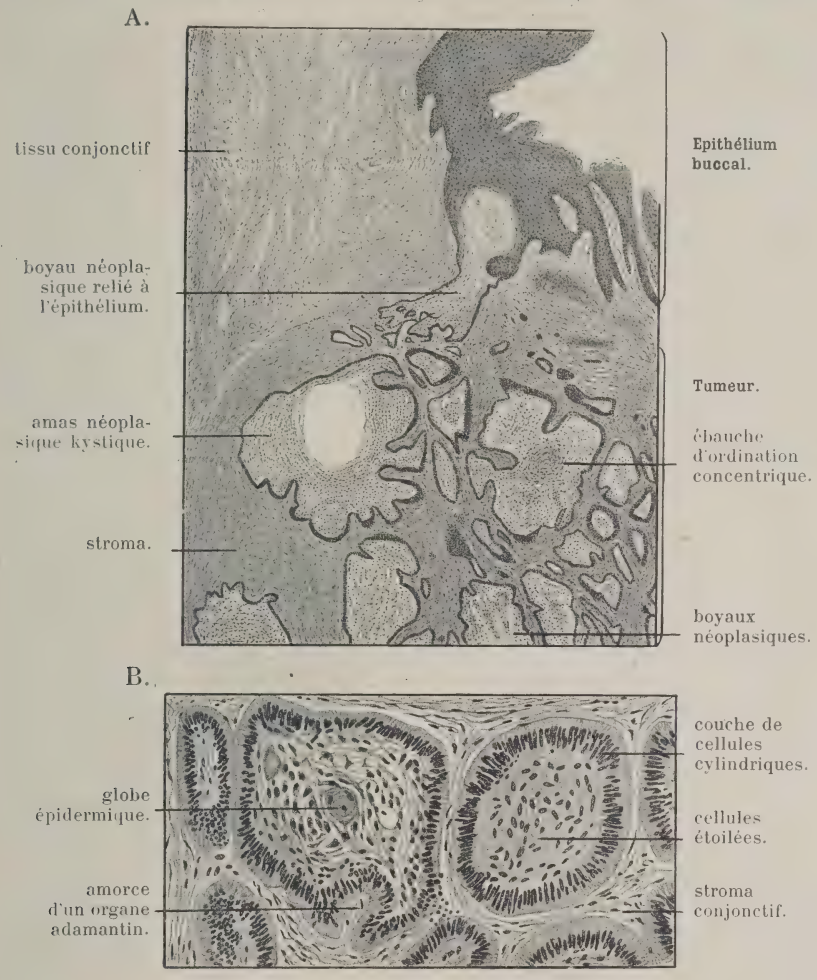


Fig. 81. — *Épithélioma adamantin. Adamantinome.* (Roussy).

A. — Au-dessous de l'épithélium malpighien buccal (Gr. 25/1) se montrent les amas néoplasiques bien distincts avec leurs deux types cellulaires, foncés, à la périphérie, clairs au centre. On voit au milieu de la figure un de ces amas en continuité avec la muqueuse.

B. — A un fort grossissement (170/1), les cellules périphériques, hautes et cylindriques, et les cellules centrales étoilées rappellent par leur organisation l'organe adamantin. Elles retrouvent cependant parfois une tendance à l'évolution malpighienne par la formation des globes épidermiques parfaitement caractérisés.

paroi conjonctive tapissée par un revêtement épithélial sur plusieurs couches avec cellules superficielles aplaties, et cellules profondes d'aspect malpighien ou adamantin.

Les kystes multiloculaires présentent la même structure et la même ori-

gine que les kystes uniloculaires dont ils dérivent. La paroi du kyste a bourgeonné, elle a donné naissance à des kystes secondaires puis tertiaires, pour aboutir à un amas polykystique qui distend et finit par faire éclater le maxillaire. Après ablation, on peut constater parfois une repullulation multiloculaire.

L'épithélioma adamantin siège surtout au niveau du maxillaire inférieur. D'aspect homogène, de consistance ferme, de couleur blanche, la tumeur montre sur coupe des kystes de volume inégal ; son évolution est très lente, les métastases y sont à peu près inconnues.

A l'examen histologique, on voit des éléments épithéliaux en amas trabéculaires ou en ordination kystique tapisser des travées conjonctives souvent épaisses. Leur structure présente des aspects assez différents qui permettent cependant de reconnaître les diverses étapes de la dentition normale, de sa genèse épithéliale alvéolaire jusqu'à l'organe adamantin parfaitement adulte ; c'est-à-dire toutes les formes de transition de l'épithélioma basocellulaire à l'épithélioma adamantin avec cellules écartées, étoilées, rappelant tout à fait l'organe adamantin normal (Malassez).

EMBRYOMES ORGANOÏDES OU BIDERMIQUES

Branchiome.

On range dans cette catégorie les tumeurs développées aux dépens de débris embryonnaires des appareils branchiaux.

Les branchiomes sont les uns *solides* comme les tumeurs des glandes salivaires, les autres *kystiques* comme les kystes congénitaux du cou.

Les branchiomes solides sont, dans l'immense majorité des cas, des tumeurs bénignes, encapsulées, mais qui peuvent à un moment donné devenir malignes par prolifération anarchique d'un des éléments composant la tumeur. Il y a donc des *branchiomes bénins* et des *branchiomes malins*, épithéliomateux ou sarcomateux.

On les rencontre au niveau de la face, des joues, des lèvres et du nez, des paupières, des glandes lacrymales, du voile du palais, de la région des glandes salivaires ; enfin dans les régions carotidienne, thyro-thymique et médiastine.

Nous prendrons comme type de description :

Le *branchiome parotidien* (tumeur mixte de la parotide ou chondrome parotidien). De forme arrondie ou bosselée, de volume souvent considérable, la tumeur peut atteindre le poids d'un ou même de deux kilogrammes. Elle est entourée d'une capsule fibreuse périphérique qui la sépare nettement de la glande et des tissus avoisinants.

Sur coupe macroscopique l'aspect lobulé polymorphe est assez spécial et l'on aperçoit ici du tissu d'aspect glandulaire, là du tissu conjonctif, des zones cartilagineuses ou osseuses, et souvent même des kystes à contenu séreux ou colloïde.

A l'examen histologique, la tumeur est formée de tissus multiples appar-

tenant à la fois à la série épithéliale et à la série conjonctive. D'où la nécessité de prélever pour l'examen microscopique plusieurs fragments de la tumeur. Celle-ci présente, suivant les points considérés :

du *tissu épithélial* en traînées ou en amas, de différents types : tantôt ce sont des cellules cylindro-cubiques rappelant les éléments glandulaires et formant des acini ; tantôt des cellules épithéliales malpighiennes du type baso-cellulaire ou spino-cellulaire avec formation de globes cornés typiques ou atypiques ;

du *tissu conjonctif* commun jeune, fibroblastique, ou adulte avec fibres collagènes, souvent lâche présentant l'aspect myxomateux, ou encore l'aspect du tissu adipeux ;

du *tissu cartilagineux* souvent très abondant (hyalin ou étoilé) donnant à la tumeur l'aspect d'un véritable chondrome ;

du *tissu ostéoïde* ou même osseux adulte avec ostéoblastes, cellules osseuses, osséine et formation des canaux de Havers.

Ces tumeurs se développent aux dépens d'une inclusion embryonnaire très précoce qui comprendrait à la fois un élément épithélial (ectodermique) plurivalent, c'est-à-dire capable de produire toutes les formes du tissu épithélial, et un élément conjonctif (mésodermique) plurivalent, c'est-à-dire susceptible de donner naissance à toutes les variétés de la série conjonctive (Wilms).

C'est l'opinion généralement admise aujourd'hui.

D'après une théorie récente soutenue en France par Masson, Alezais et Peyron, en Allemagne par Lubarsch, Krompecher, Marchand, en Amérique par Ewing, les tumeurs mixtes salivaires seraient des épithéliomas baso-cellulaires à évolution spéciale, qui, par métaplasies, seraient susceptibles de donner naissance aux différents tissus de la série conjonctive.

Chorio-épithéliome, déciduome ou placentome malin.

Le chorio-épithéliome ou placentome est une tumeur développée chez la femme aux dépens des débris placentaires. Le placenta étant une néoformation tératoïde transitoire, édifiée dans un but physiologique, les tumeurs qui y prennent naissance rentrent bien dans le cadre des embryomes.

N'apparaissant que chez les femmes ayant eu des grossesses, le placentome siège dans le corps de l'utérus, dans l'aire placentaire. D'aspect tantôt pédiculé, plus rarement sessile, il a une forme mamelonnée, framboisée ou irrégulière, une consistance molle très friable, en raison des nécroses et des hémorragies fréquentes, une couleur grisâtre avec des zones rouges d'aspect truffé dû aux hémorragies.

Sur coupe macroscopique, on voit tantôt une tumeur faisant simplement saillie sous l'endomètre, tantôt une tumeur envahissant les parois utérines. Il s'agit en effet d'une néoplasie maligne envahissante et destructive et susceptible de faire des métastases dans les différents viscères, notamment dans les ganglions, dans le foie et dans le poumon.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

La tumeur présente au microscope un aspect caractéristique. Elle comprend deux types d'éléments bien spéciaux :

1° De *vastes plasmodes multinucléés*, *masses syncitiales*, constituant de grandes cellules géantes dans lesquelles on aperçoit souvent des lumières centrales renfermant des globules rouges. Ces plasmodes en contact intime avec les vaisseaux paraissent effondrer très souvent les parois vasculaires et se comporter comme des éléments particulièrement destructeurs;

2° Des *cellules claires* isolées ou plus souvent en amas; cellules de forme polyédrique à noyaux clairs et à protoplasma abondant qui sont les

Fig. 82. — *Chorio-épithéliome de l'utérus.*
(*Coll. du Lab. d'Anatomie pathologique.*)

cellules de Langhans. En plus, on trouve dans la tumeur ici ou là quelques villosités choriales et surtout de vastes nappes sanguines sans paroi propre, comme dans le placenta normal.

Suivant la prédominance de l'un ou l'autre des deux types cellulaires ci-dessus décrits, on peut distinguer des *syncytiomes* et des *choriomes* (développés aux dépens de l'épithélium chorial des villosités). Ceux-ci peuvent être localisés à l'utérus; ils constituent alors le *chorio-adénome* habituellement secondaire à une *môle placentaire*; ou bien ils peuvent envahir les organes voisins, se généraliser et former alors le *chorio-épithéliome*.

On peut trouver dans les tumeurs embryonnaires du testicule, et plus rarement de l'ovaire, des aspects histologiques qui rappellent plus ou moins exactement ceux décrits dans les placentomes de l'utérus : présence de vastes plasmodes multinucléés en rapport intime avec des lacs sanguins;

quelques plasmodes renferment en pleine masse protoplasmique des élé-

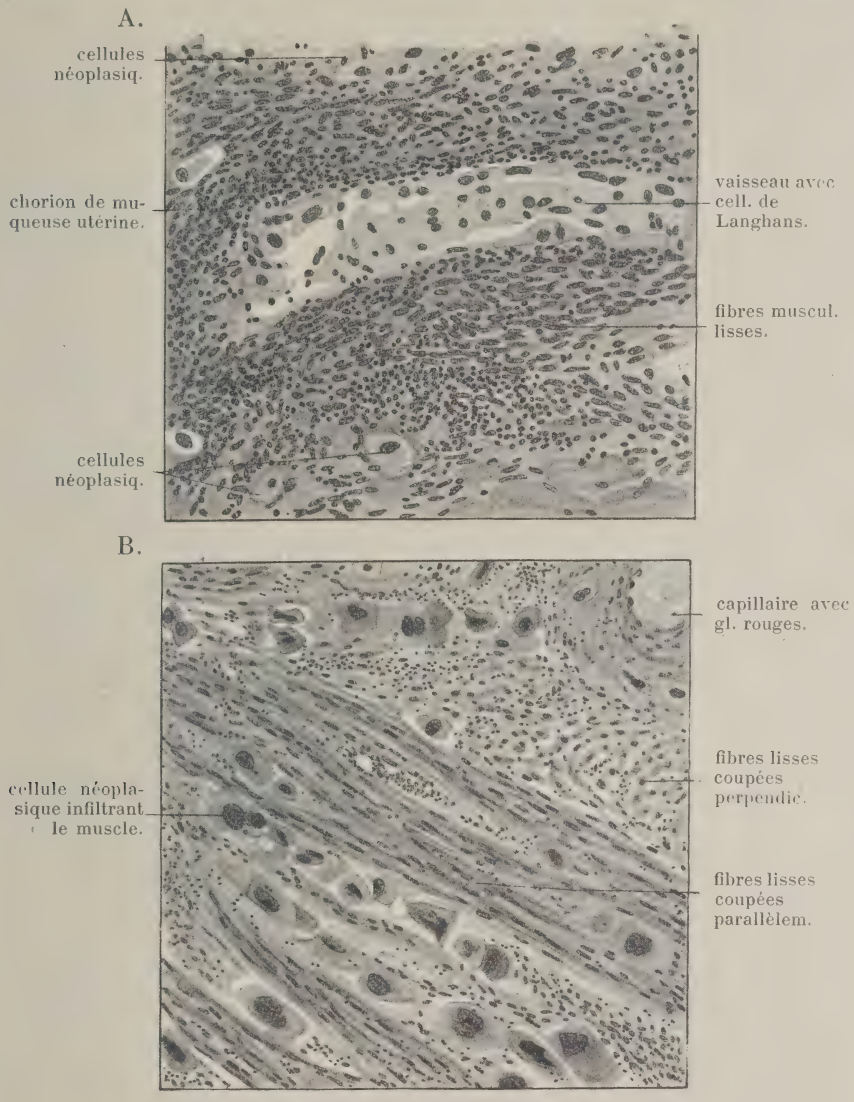


Fig. 83. — *Chorio-épithéliome de l'utérus* (Roussy).

Les deux préparations ci-jointes sont prises en pleine masse tumorale.

A. (Gr. 180/1). Les cellules tumorales, claires, polygonales, à noyau net et finement réticulé, se montrent soit en contact direct avec les éléments du chorion, soit dans les fentes lymphatiques ou vasculaires sanguines, isolées ou groupées en amas.

En B (Gr. 110/1), on les retrouve dissociant les fibres musculaires et formant des traînées plus ou moins importantes. Ces grands éléments, à type épithélial (cell. de Langhans), prennent des proportions gigantesques, des formes atypiques ; ce caractère, joint aux figures de mitose, marque l'activité et la malignité de l'infiltration néoplasique.

On retrouve presque toujours dans l'épaisseur du muscle utérin envahi de grands plasmodes géants dont le lieu d'élection est autour des hémorragies, fréquentes dans ces tumeurs. Ces éléments n'existent pas sur les préparations ci-jointes.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

ments du sang. On a déduit de cette ressemblance que l'on avait affaire à des tumeurs embryonnaires du type placentaire et on les a dénommées *placentomes du testicule ou de l'ovaire.*

Cette origine est loin d'être démontrée et la question est encore discutée. Il nous semble plus logique d'admettre que le polymorphisme cellulaire, et notamment la réaction giganto-cellulaire, est en rapport avec les remaniements dus aux hémorragies et aux processus de nécrose. La présence des cellules géantes du type de celles des corps étrangers n'implique nullement pour nous l'origine de ces tumeurs aux dépens du placenta et ne justifie pas le nom de placentome qui leur a été donné (Roussy).

EMBRYOMES TERATOÏDES OU TRIDERMIQUES

Les tumeurs embryonnaires complexes sont particulièrement fréquentes au niveau des glandes sexuelles, *ovaire* et *testicule.* Ces tumeurs sont constituées par des éléments disparates, parmi lesquels on retrouve ordinairement des tissus rappelant la structure de la peau ou de ses annexes; poil, ongle, glande, dent, etc., d'où leur nom de *dermoïde.* Au niveau de l'ovaire, on a affaire le plus souvent à des tumeurs kystiques; *kyste dermoïde.*

Embryome de l'ovaire (kyste dermoïde). — Ordinairement uni-latéraux, plus rares que les kystes mucoïdes, les kystes dermoïdes ou embryomes de l'ovaire atteignent parfois un volume considérable (orange, tête de fœtus ou d'adulte). De forme irrégulière, de consistance inégale, dure, osseuse en certains points, fluctuante en d'autres, ils ont une coloration blanc jaunâtre.

Le contenu est très particulier : matière sébacée grisâtre, parfois de consistance filante et huileuse, d'autres fois compacte comme du mastic. Souvent on rencontre dans les kystes, des poils, des dents et des amas de tissus cartilagineux ou osseux; ou enfin, et plus rarement, des organes plus hautement différenciés, comme un fragment de glande mammaire ou même des fragments d'embryon reconnaissable.

Au point de vue *histologique* la structure de la paroi est tout à fait caractéristique et rappelle habituellement celle de la peau avec son épithélium malpighien et ses différentes couches : couche cornée, corps muqueux de Malpighi, couche basale. Dans le derme, présence de follicules pileux, de glandes sudoripares et sébacées. Ailleurs, on pourra retrouver des éléments les plus disparates, tels qu'un fragment de muqueuse digestive à épithélium cylindrique, des glandes acineuses rappelant le corps thyroïde ou encore du tissu hépatique ou rénal, et même du tissu nerveux central ou périphérique.

Les kystes dermoïdes de l'ovaire, qui, du point de vue nosographique, représentent une tumeur bénigne, limitée, non envahissante et ne faisant pas de métastase, peuvent exceptionnellement se transformer en véritable cancer par transformation maligne d'un des éléments composants.

Embryome du testicule. — Ce sont les tumeurs anciennement appelées *tumeurs mixtes* du testicule. De consistance inégale, de volume souvent

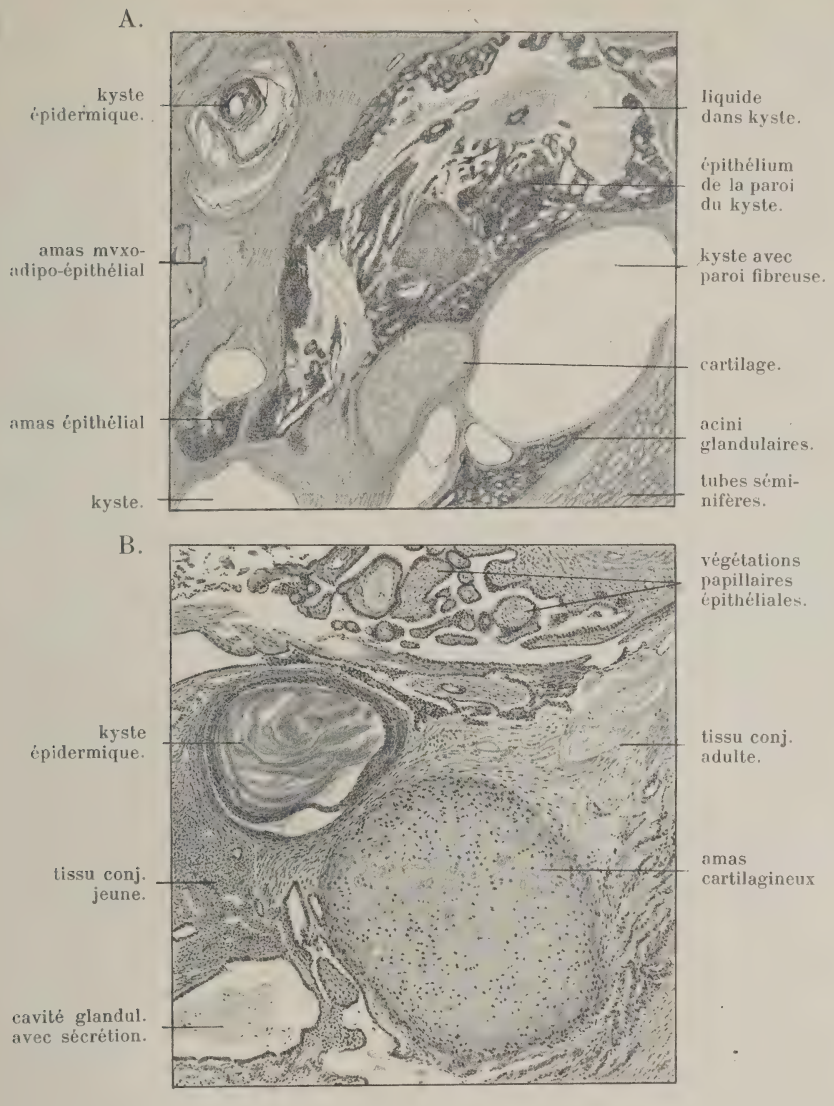


Fig. 84. — *Embryome du testicule. Tumeur mixte* (Roussy).

A. — Une bande fibreuse sépare le testicule normal de la masse néoplasique. Celle ci frappe par la multiplicité de ses éléments constitutifs : formation cavitaire partiellement comblée par des lames concentriques rappelant l'enroulement du globe corné, véritable kyste épidermique; cellules conjonctives jeunes, entremêlées de cellules adipeuses et d'amas épithéliaux sans architecture; amas épithélial plein, surmonté d'un kyste sans contenu apparent; vaste poche kystique pourvue d'un revêtement épithélial très irrégulier, avec multiples végétations papillaires intra-cavitaires; masse cartilagineuse. Enfin kystes de taille variable (Gr. 12/1).

Quelques-unes de ces multiples variétés tissulaires sont figurées en B au fort grossissement (Gr. 65/1). On y rencontre le kyste épidermique avec son centre corné, le kyste avec ses végétations papillaires épithéliales centrées par un axe conjonctivo-vasculaire, un volumineux amas cartilagineux hyalin; enfin, un kyste à revêtement cubique simple.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

considérable, elles présentent à la coupe des zones dures, parfois cartilagineuses ou osseuses, et des zones ramollies par nécrose et hémorragie. Très souvent on y trouve de nombreux kystes pouvant donner à la glande un véritable aspect de gâteau de miel : *maladie kystique du testicule.*

Au point de vue *histologique*, on peut retrouver, d'une façon moins fréquente et surtout moins polymorphe que dans les tumeurs embryonnaires de l'ovaire, tous les tissus dont nous avons parlé ci-dessus. Quant aux kystes, ils sont tantôt tapissés par un épithélium pavimenteux, tantôt par un épithélium cylindrique ou caliciforme.

Comme les embryomes de l'ovaire, les embryomes du testicule peuvent se transformer en tumeur maligne par transformation cancéreuse d'un des éléments constitutifs du néoplasme.

Pathogénie des kystes dermoïdes. — 1° *Théorie parthénogénétique* (Mathias Duval). — Basée sur le fait que chez un grand nombre d'animaux inférieurs la formation d'un être nouveau peut se produire sans l'intervention fécondante d'un mâle, cette théorie admet que chez la femme vierge, la segmentation de l'ovule peut se faire indépendamment de la fécondation. Cette théorie de la parthénogénese ne peut s'appliquer qu'aux tératomes de l'ovaire et ne semble guère admise aujourd'hui.

2° *Théorie blastomérique* (W. Roux). — Les blastomères sont les cellules primitives nées de la segmentation initiale de l'ovule. On admet que dans certaines conditions, encore inconnues, il se produit un trouble dans l'ordination régulière de cette segmentation ; une ou plusieurs des blastomères ainsi isolées peuvent évoluer pour leur propre compte et aboutir en fin de compte à la formation atypique d'un embryon plus ou moins incomplet.

VII

ÉTUDE CLINIQUE

Il est difficile, voire impossible, de donner dans un chapitre d'ensemble un tableau symptomatique complet du cancer. Ce n'est d'ailleurs pas le but que nous nous proposons ici et le lecteur trouvera dans les articles spéciaux de ce traité la description des formes cliniques des cancers des différents organes.

Ce que nous voulons faire, c'est esquisser à grands traits la sémiologie générale du cancer, c'est-à-dire les manifestations cliniques générales d'une tumeur maligne, les signes par lesquels s'extériorise son développement et les principaux éléments qui doivent guider son diagnostic. Ceci revient à mettre en parallèle les symptômes cliniques avec l'étude morphologique et biologique que nous avons faite jusqu'ici.

Fig. 85. — *Épithélioma baso-cellulaire térébrant de la face.* (*Collection* Roussy.)

L'étude du cancer, en effet, forme un tout homogène dont la clinique est un des éléments fondamentaux; pour cette maladie comme pour toute autre, il est indispensable que les recherches de laboratoire soient continuellement conjuguées et intimement liées à l'observation clinique. Ce n'est que par ce moyen que l'on pourra un jour serrer de plus près le problème du cancer.

Un article consacré à l'étude du cancer serait donc incomplet s'il ne comportait pas un chapitre de sémiologie. Dans ce chapitre, nous nous efforcerons de faire ressortir le parallélisme qui existe entre les données anatomo-pathologiques, biologiques et cliniques.

La ***symptomatologie*** du cancer peut être divisée en trois grandes périodes qui chacune répondent aux étapes que nous avons décrites à propos de la biologie générale du processus cancéreux; ce sont :

1° *La période de début*, correspondant à la phase locale de la maladie; 2° *la période d'état*, correspondant à la phase d'accroissement, de prolifération et d'envahissement; 3° *la période terminale*, ou *phase de cachexie*, traduisant l'intoxication générale de l'organisme et aboutissant à la mort.

Les modalités évolutives du cancer sont si nombreuses, si polymorphes, qu'il est difficile d'en donner une description d'ensemble répondant à la

majorité d'entre elles. Néanmoins, en se plaçant essentiellement sur le terrain clinique, on peut diviser les cancers en deux grandes variétés :

Les cancers externes, ceux de la peau, des muqueuses dermo-papillaires ou des organes, comme le sein ou l'utérus, dans lesquels les signes physiques sont dès le début appréciables à l'œil nu ou à la palpation. Ce sont les cancers qui intéressent principalement le chirurgien ou le dermatologiste.

Les cancers internes, ceux des organes ou des viscères internes, dans lesquels les signes fonctionnels et subjectifs n'apparaissent habituellement qu'après une longue période de latence qui passe généralement inaperçue. Ce sont les cancers que voit le médecin.

I. — **Période de début**. — 1° Cancers externes. — Les cancers externes se révèlent en clinique suivant deux types de lésions élémentaires : tantôt il s'agit d'une *ulcération* ; tantôt d'une *tumeur* qui ultérieurement peut s'ulcérer.

L'ulcération cancéreuse est la forme de début la plus habituelle des cancers de la peau et des muqueuses dermo-papillaires comme la lèvre, la joue, la langue, le col de l'utérus ou le vagin, l'anus, etc.

Prenons comme exemple *un cancer épithélial de la peau* ; nous verrons ensuite les caractères particuliers de l'ulcération cancéreuse des muqueuses malpighiennes et enfin ceux de l'ulcération sarcomateuse.

Le cancer débute soit sur une peau saine, soit sur une dermatose comme la crasse sénile, la maladie de Paget, le lupus tuberculeux, c'est-à-dire sur un de ces états dénommés : maladie pré-cancéreuse. Il s'agit tout d'abord d'une petite végétation ou d'une petite granulation dure, rapidement surmontée d'une squame cornée qui persiste pendant des mois ou des années. Le malade gratte fréquemment cette lésion, fait tomber la squame et l'on voit apparaître une ulcération recouverte d'une croûte. Cette ulcération grandit, elle s'étale en surface dans les épithéliomas superficiels, elle pénètre en profondeur dans les épithéliomas profonds. Ses bords dessinent un contour très irrégulier ; ils sont surélevés, forment un bourrelet souvent évasé ou surplombant l'ulcération, mais habituellement non décollés. Ils deviennent de plus en plus saillants, irréguliers, indurés. Le fond, tomenteux, d'abord en surface, se creuse de plus en plus ; il saigne facilement au moindre attouchement et repose sur des tissus nettement indurés.

Bien entendu les caractères de l'ulcération épithéliomateuse de la peau varieront suivant les différents types d'épithéliomas auxquels on a affaire : *forme papillaire*, *cancroïde vulgaire*, *épithélioma plan cicatriciel*, *ulcus rodens*, etc... ; formes dont nous avons parlé à propos de l'étude anatomique du cancer.

Les signes fonctionnels, notamment les douleurs, sont pour ainsi dire nuls dans les cancers de la peau, à cette période, et l'engorgement ganglionnaire est tout à fait exceptionnel.

Au niveau *des muqueuses*, l'ulcération cancéreuse présente les mêmes caractères généraux, avec quelques différences. L'épithélioma de la langue, que nous prenons comme type de description, se développe tantôt sur du tissu sain, tantôt et très souvent sur une plaque de leucoplasie qui s'in-

dure, s'épaissit et présente des fissures, des excoriations et des irrégularités. Une fois l'ulcération constituée, elle offre les caractères de celle de la peau, avec cette différence que le fond est particulièrement anfractueux, bourgeonnant, qu'il présente un aspect grisâtre, qu'il secrète un liquide sanieux, fétide, qu'il repose sur une base indurée formant parfois un nodule tumoral nettement appréciable. Autour des bords, on peut voir des petites masses gris jaunâtre, ou *grains jaunes*, qui ne sont que des amas épithéliaux nécrosés.

Ici les signes fonctionnels, en raison du siège de l'ulcération, sont précoces et consistent en douleurs plus ou moins vives suivant qu'il s'agit d'une forme ulcéreuse ou d'une forme végétante.

Dans les *sarcomes*, que ce soit un sarcome de la peau ou un sarcome des muqueuses, l'ulcération est plus rare et plus tardive : le premier signe objectif de la néo-formation sarcomateuse est le nodule tumoral qui peu à peu envahit les plans superficiels pour finir par s'ulcérer. On a affaire alors, non pas à une ulcération primitive, mais bien à une tumeur secondairement ulcérée.

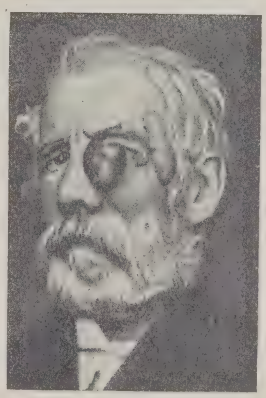


Fig. 86. — *Epithélioma de l'angle interne de l'œil gauche.*
(*Collection* Roussy.)

La **tumeur cancéreuse** peut être la première manifestation extérieure du cancer. C'est ce qui se passe, nous venons de le voir, pour les sarcomes ; il en est de même pour toute une série d'épithéliomas prenant naissance au niveau des parenchymes glandulaires, notamment pour le sein, que nous étudierons ici.

Un nodule de volume variable, peu ou pas douloureux à la palpation, apparaît tout d'abord nettement circonscrit. A ce moment, il s'agit d'un nodule hyperplasique inflammatoire (mammite chronique), ou d'une tumeur bénigne, comme un *adénome*, qui le plus souvent n'est découvert par la malade qu'à l'occasion d'un traumatisme. Ce nodule peut rester longtemps stationnaire, puis il s'accroît, souvent rapidement, pour revêtir les caractères du nodule cancéreux; la tumeur présente alors des contours mal définis et elle adhère aux plans superficiels et profonds. En surface, on note la rétraction du mamelon et la formation de la peau d'orange ; en profondeur, la limite de la motilité, la fixation de la tumeur à l'aponévrose et aux muscles pectoraux. Mais ces derniers signes appartiennent déjà à la période d'état; les douleurs apparaissent en même temps que, dans certains cas, l'excrétion d'un liquide blanc roussâtre par le mamelon.

Rappelons enfin qu'à la période de début, les signes subjectifs tels que les douleurs sont habituellement peu prononcés, et surtout que les signes généraux font complètement défaut.

2° Cancers internes. — Ici le tableau symptomatique est très différent. Que la tumeur commence par la formation d'un nodule tumoral, ou bien qu'elle débute par une ulcération, comme cela se passe souvent au niveau de

l'estomac, seuls les signes fonctionnels ou subjectifs en extérioriseront la présence. C'est dire que la phase de début des cancers viscéraux passe pour ainsi dire totalement inaperçue en clinique, estompée qu'elle est dans une symptomatologie vague et imprécise, au milieu de laquelle il est impossible de retrouver quelques caractères distinctifs. A ce stade, les douleurs parfois peu prononcées, les troubles fonctionnels, dyspeptiques, intestinaux, hépatiques, etc... sont habituellement mis sur le compte de lésions inflammatoires à évolution chronique ; ce n'est que par la poursuite d'un diagnostic systématique et bien conduit que l'on arrive quelquefois, malheureusement rarement, à saisir le début d'un cancer viscéral.

Fig. 87. — *Cylindrome de la région fronto-temporale droite, datant de 15 ans, chez une femme de 72 ans.* (*Collection* ROUSSY.)

Aujourd'hui cependant, grâce au perfectionnement et aux procédés nouveaux mis en œuvre dans l'investigation clinique : œsophagoscopie, cystoscopie, radioscopie et radiographie, examens divers de laboratoire, on est mieux en mesure de faire le diagnostic précoce d'une tumeur maligne.

II. **Période d'état.** — La période d'état correspond, du point de vue clinique, à la phase d'extension et de généralisation du cancer, c'est-à-dire qu'on assiste aux phénomènes d'envahissement et de destruction caractéristiques des processus cancéreux, ainsi qu'à l'apparition des métastases ganglionnaires ou viscérales,

Dans les CANCERS EXTERNES, on note l'accentuation des signes locaux de la période précédente : extension en surface et en profondeur de l'ulcération qui pénètre peu à peu dans les tissus avoisinants pour les détruire et les envahir. En même temps, les phénomènes subjectifs et fonctionnels s'exaspèrent et l'on voit survenir un signe très important : les métastases ganglionnaires. Celles-ci s'observent rarement dans les cancers de la peau, mais sont fréquentes dans les cancers des muqueuses où elles ont une valeur diagnostique de premier plan.

Dans les CANCERS INTERNES, les signes locaux jusqu'alors inexistants apparaissent, tandis que les signes fonctionnels de la période de début s'accentuent.

Comme signe local, on perçoit la présence d'une tumeur qui devient peu à peu appréciable à la palpation (ex. : estomac, intestin, petit bassin, etc.) et qui revêt tous les caractères du nodule tumoral.

Les *signes fonctionnels* comprennent les hémorragies, les douleurs et les troubles de fonctionnement des différents organes.

Les hémorragies cancéreuses ont des caractères qui mettent souvent sur la voie du diagnostic. Exceptionnellement précoces elles sont dues alors à des phénomènes congestifs ; habituellement elles correspondent à une

tumeur en évolution destructive, altérant les vaisseaux qu'elle rencontre, ou à un cancer très riche en vaisseaux. Ces hémorragies ne sont appréciables en clinique que lorsqu'elles frappent des organes qui communiquent avec l'extérieur, comme l'estomac (hématémèse), l'intestin (melaena), le rein, la vessie (hématurie), le poumon ou les voies respiratoires (hémoptysie), l'utérus (métrorragie), etc...

L'hémorragie cancéreuse se présente le plus souvent sous la forme fragmentée ; ce sont alors de petites suffusions sanguines peu appréciables cliniquement, nécessitant des recherches au microscope ou des réactions chimiques (examen des selles, par exemple), mais qui peuvent néanmoins provoquer une anémie souvent prononcée. D'autres fois, l'hémorragie se fait par à-coup, à intervalles irréguliers; elle est alors brutale, abondante et peut surprendre le malade en pleine santé apparente ; enfin les hémorragies cancéreuses sont habituellement capricieuses, en ce sens qu'elles apparaissent et disparaissent sans cause appréciable et qu'elles ne cèdent que très difficilement à toute thérapeutique.

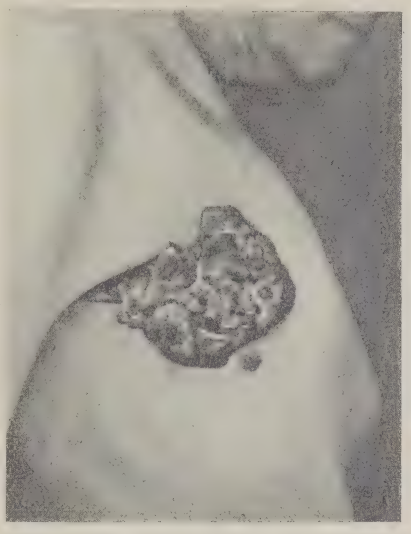


Fig. 88. — *Épithélioma bourgeonnant du sein chez une femme de 65 ans.* (*Collection* Roussy.)

Les douleurs du cancer constituent un signe important qui, à un moment donné, peuvent dominer tout le tableau clinique de la maladie.

Rebelles, tenaces, habituellement permanentes, elles vont en s'exaspérant progressivement et sont très variables suivant le siège de la tumeur et suivant les sujets. Ces douleurs sont en partie le résultat de la compression des nerfs de voisinage (sciatique dans les cancers du petit bassin, névralgie phrénique dans les cancers de la plèvre), mais il est très probable qu'elles relèvent de lésions inflammatoires des nerfs, de névrites dues à l'action des produits de sécrétion des tissus cancéreux. Les cliniciens attachent, à juste titre, une grande importance à l'étude des phénomènes douloureux dans le cancer ; quant à leur nature exacte, elle n'a été jusqu'ici que fort peu étudiée.

Ces douleurs n'ont cependant aucun signe caractéristique en tant que symptômes du cancer. Il faut tenir compte en effet du facteur subjectif individuel qui joue un rôle important et qui explique en partie l'extrême variabilité de la douleur, suivant les sujets.

Les troubles de fonctionnement des organes, essentiellement variables suivant le siège et la nature des tumeurs, échappent à toute description d'ensemble. D'ailleurs, il n'entre pas dans notre plan de les exposer ici. Qu'il nous suffise de rappeler que les troubles apportés dans le fonctionne-

ment physiologique d'un organe par le développement d'une tumeur maligne — qu'ils soient d'ordre mécanique, sécrétoire ou autre — relèvent de multiples facteurs : de l'envahissement et de la destruction progressive, par la tumeur, de l'organe intéressé ; de l'action irritative ou inflammatoire de voisinage et, pour une part aussi, d'un élément psychique dont le rôle dans le fonctionnement de certains organes, comme le tube digestif, ne saurait être mis en doute. Ces troubles viscéraux traduisent soit l'envahissement d'un organe par un cancer primitif, soit le développement dans cet organe d'un noyau secondaire ; de ce fait ils prennent une place de premier plan dans le tableau clinique du cancer.

Fig. 89. — *Épithélioma envahissant du sein avec phlébite du membre supérieur droit.* (*Collection* Roussy.)

L'adénopathie cancéreuse est le signe capital de cette période d'état ; elle montre que la tumeur a cessé d'être une maladie locale pour devenir une maladie générale.

La *phase ganglionnaire* est donc la véritable signature du cancer. C'est elle qui, dans les cancers latents ou viscéraux, est souvent le premier signe révélateur d'une tumeur maligne.

Si l'on considère les cancers externes, l'adénopathie cancéreuse manque habituellement dans les cancers de la peau.

Elle est au contraire très fréquente et souvent précoce dans ceux des muqueuses dermo-papillaires, comme le cancer de la langue ou du col de l'utérus. Cette adénopathie qui apparaît dans le territoire ganglionnaire le plus voisin peut être, ainsi que nous l'avons vu ailleurs, soit une adénopathie réactionnelle de voisinage, soit une adénopathie à proprement parler néoplasique. Dans ce dernier cas les ganglions ne sont d'abord perceptibles qu'à la palpation ; ils sont durs, particulièrement rénitents et peuvent atteindre un volume parfois considérable. Assez rarement la néoplasie ganglionnaire envahit la peau et finit par l'ulcérer.

Dans les cancers viscéraux, l'adénopathie peut être profonde, intéresser les ganglions tributaires du système lymphatique de l'organe envahi par le cancer et ne se révéler cliniquement que par des signes de compression, qui viennent modifier le tableau clinique de la maladie : ce sera par exemple l'adénopathie médiastinale et les signes de compression des organes du médiastin dans le cancer du poumon ; l'adénopathie péri-pylorique avec syndrome de rétention biliaire dans les cancers de l'estomac, du foie ou de la tête du pancréas ; l'adénopathie iliaque avec compression des uretères

dans le cancer de l'utérus, etc. D'autres fois, cette adénopathie apparaît en des territoires plus éloignés et résulte de l'envahissement néoplasique, par le canal thoracique (Troisier, Ménétrier) : adénopathie sus-claviculaire gauche dans le cancer de l'estomac, adénopathie inguinale dans les cancers de l'intestin.

L'anémie cancéreuse est un symptôme assez fréquemment observé à la période d'état des cancers. Elle peut être parfois suffisamment prononcée pour dominer le tableau clinique ; il en est ainsi par exemple dans les formes anémiques du cancer de l'estomac. Nous avons décrit ailleurs les caractéristiques de cette anémie, à propos de l'étude générale du sang chez les cancéreux.

L'**amaigrissement**, souvent précoce, est particulièrement prononcé dans les cancers du tube digestif.

III. Période terminale. — Les troubles de la phase terminale varient considérablement d'un individu à un autre, tant dans leur moment d'apparition (précoce ou tardif) que dans leurs différentes modalités. Ils dépendent de la forme histologique de la tumeur : épithéliale ou conjonctive, glandulaire ou non ; de son siège : externe (cutané ou muqueux) ou interne et viscéral ; du nombre et du siège des métastases, des conditions de résistance du sujet, de la présence de complications et aussi des modes de traitement appliqués.

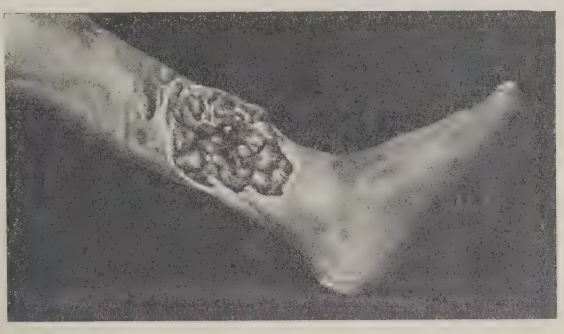


Fig. 90. — *Épithélioma de la jambe, développé sur un ulcère variqueux.* (*Collection* Roussy.)

Cette dernière période du cancer est soulignée par l'apparition des troubles généraux et locaux qui progressivement conduisent le cancéreux à la mort. Celle-ci se fait soit par complications intercurrentes, soit par cachexie.

Les complications sont fréquentes chez les cancéreux ; ce sont elles qui le plus souvent sont la cause de la mort. Elles peuvent être de différents ordres : *infectieuses* ou *mécaniques*.

Parmi les premières citons d'abord la *phlegmasia alba dolens*, une des complications les plus graves et les plus fréquentes du cancer, due, soit à une thrombose néoplasique vasculaire, soit à une endophlébite de nature microbienne.

Les infections secondaires sont habituelles chez les néoplasiques, l'ulcération cancéreuse constituant une porte d'entrée ouverte à tous les agents pathogènes. L'infection ne prend pas toujours naissance au niveau de la tumeur, mais souvent en un point quelconque de l'organisme, favorisée d'ailleurs qu'elle est par l'état de cachexie et d'inanition du sujet. Il est donc fréquent de voir mourir les cancéreux d'infection aiguë du poumon

et notamment de *broncho-pneumonie* ou encore, mais plus rarement, de phénomènes septicémiques. Notre statistique personnelle, faite à l'hospice Paul-Brousse, nous a montré la fréquence de la broncho-pneumonie comme cause de la mort chez les vieillards cancéreux (23 fois sur 33 cas de cancer).

Les *complications mécaniques* résultent, soit de l'oblitération d'un orifice comme le pylore, d'un conduit comme l'œsophage, les voies biliaires, les conduits excréteurs glandulaires, etc., soit de l'érosion d'un vaisseau comme, par exemple, l'ouverture de l'aorte observée dans le cancer du poumon ou des vertèbres.

La **fièvre** manque rarement à cette période; sans caractère particulier,

Fig. 91. — *Sarcome du mont de Vénus. Sarcome fuso-cellulaire.* (*Collection* Roussy.)

elle est due soit à une complication intercurrente, soit à la résorption des multiples produits de désintégration élaborés par la tumeur elle-même.

Parmi les complications terminales du cancer, notamment du cancer de l'estomac, il faut signaler le **coma cancéreux** sans caractère particulier d'ailleurs et qui précède la mort de quelques jours.

Cachexie cancéreuse. — Si tout le monde s'accorde aujourd'hui pour admettre l'existence d'une cachexie à caractère spécial dans le cancer, il n'en est pas de même pour ce qui est de sa nature et de sa cause intime.

Du point de vue général, la cachexie cancéreuse est un état d'inanition progressive et intense, avec diminution de toutes les fonctions générales de l'organisme; elle représente l'ensemble de la déficience fonctionnelle à l'égard du cancer.

La cachexie cancéreuse apparaît à des stades très différents de la maladie; elle est d'autant plus précoce que le cancer frappe un organe important, que l'anémie est prononcée, que la tumeur progresse rapidement, que les

déperditions par désintégration tissulaire, par hémorragie ou par infections répétées sont plus importantes. C'est pourquoi la cachexie cancéreuse est beaucoup plus fréquente dans les épithéliomas que dans les sarcomes, notamment dans les sarcomes des téguments ou des membres ; c'est pourquoi aussi elle apparaît surtout dans les épithéliomas glandulaires, tels que ceux du tube digestif, de l'utérus, du sein, alors qu'elle est tout à fait exceptionnelle dans les épithéliomas de la peau.

La cachexie cancéreuse se manifeste par un état d'anémie profonde avec décoloration des téguments qui prennent une teinte jaune paille tout à fait caractéristique. Elle est si particulière qu'on a voulu l'attribuer à la présence dans le derme d'un corps spécial. En fait elle s'explique suffisamment par l'atteinte simultanée des différents organes ; à la teinte pâle et mate de l'anémie grave s'ajoute la teinte terreuse, jaune sale de l'insuffisance hépatique, l'œdème plus ou moins net et la teinte bistrée de l'azotémie.

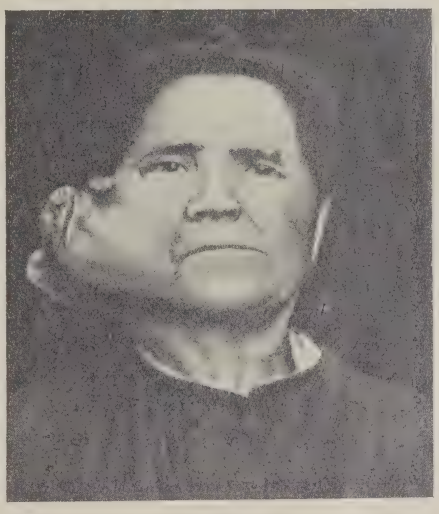


Fig. 92. — *Tumeur mixte de la parodite droite.* (*Collection* Roussy.)

Souvent, cet aspect peut être accompagné de bouffissure de la face, d'œdème des membres parfois considérable, qui viennent masquer l'émaciation et l'atrophie musculaire et qui traduisent l'atteinte des appareils cardio-vasculaire et rénal.

La respiration est troublée, dyspnéique et peut revêtir le type de Cheine-Stockes, ou même celui de Kussmaul, par suite de l'atteinte des centres nerveux dont l'expression ultime sera l'état comateux.

Si l'on analyse les différents éléments de cet état terminal du cancer, on ne trouve guère de facteur que l'on puisse considérer comme spécifique. En effet cette question a fait l'objet de nombreuses controverses et les avis sont à l'heure actuelle encore très partagés. Tous les auteurs admettent cependant que, quoique sans caractère spécifique, la cachexie à type cancéreux a du moins ceci de particulier : sa fréquence dans les maladies cancéreuses et son extrême rareté dans les maladies à évolution chronique non cancéreuses. On a fait remarquer aussi, à l'appui de cette manière de voir, que dans la plupart des cachexies non cancéreuses il existe au niveau des organes une dégénérescence amyloïde, alors qu'au contraire dans le cancer celle-ci fait habituellement défaut ; exception faite pour quelques cas (un cancer sur 126 cas d'amylose pour Hennings, 5 cancers sur 267 cas d'amylose pour Brünning), cas dans lesquels on peut admettre d'ailleurs l'existence d'une infection surajoutée. Dans les greffes expérimentales on voit très rarement, chez les animaux, la dégénérescence amyloïde viscérale.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

La désintégration tissulaire dans le cancer présente donc une certaine différence avec celle des processus infectieux. Il est possible que cela provienne, du moins pour les tumeurs épithéliales et surtout glandulaires, de ce que la décomposition des éléments cancéreux et la destruction des tissus normaux par le cancer ne produisent pas les mêmes ferments que l'inflammation de ces mêmes tissus.

La cachexie est loin d'être constante dans le cancer, et il n'est pas rare de voir des malades, atteintes de cancer avancé du sein ou de l'utérus, qui ont conservé leur embonpoint.

Du point de vue anatomo-clinique, la cachexie cancéreuse s'accompagne de lésions diffuses d'ordre très général ; tous les organes sont hypoplasiés ou atrophiés et l'on retrouve des lésions de dégénérescence cellulaire, très variables suivant les cas.

Les lésions musculaires sont fréquentes (Klippel) ; elles consistent en une atrophie de la fibre, plus rarement en une dégénérescence avec pigmentation et sclérose musculaire. Les nerfs périphériques peuvent présenter des lésions dégénératives d'ordres divers, ainsi que la moelle où l'on a pu noter soit des lésions en foyer disséminées, soit des lésions dégénératives fasciculées ; mais ce sont là des faits plutôt rares et qui n'ont aucun caractère spécifique. Il en est de même des états de psychoses diverses que l'on peut voir apparaître comme complication d'un cancer viscéral et dont les lésions anatomiques cérébrales, pas plus que les manifestations cliniques, n'offrent de caractère particulier.

L'évolution du cancer, quoique très variable suivant ses formes et sa nature, comporte d'une façon générale une marche chronique ; sa durée dépasse presque toujours une année et atteint souvent plusieurs années. Il nous semble tout à fait inutile de chercher à préciser davantage la durée des maladies cancéreuses dans leur ensemble, d'autant plus qu'il est presque toujours impossible, ainsi que nous l'avons vu, de fixer très exactement le moment précis du début de la maladie ; entre le *début réel*, c'est-à-dire le *début anatomique*, et le *début apparent*, c'est-à-dire le *début clinique*, il peut s'écouler un laps de temps fort long et toujours malaisé à préciser.

De plus, l'évolution du cancer varie à l'infini suivant telle ou telle forme anatomique ou histologique, c'est-à-dire qu'elle est différente pour chaque organe et pour chaque variété de cancer.

Quelle ressemblance y a-t-il, en effet, entre l'évolution d'un petit cancroïde de la face à allure torpide et qui peut durer des années, un cancer mélanique de la peau qui brusquement se met à grossir et à se généraliser en quelques mois, un cancer primitif de l'estomac ou de l'intestin qui peut persister pendant des années, ou enfin un sarcome des os ou un lymphosarcome ganglionnaire à évolution rapide et à généralisation précoce ? — Ce sont là autant de maladies différentes, semble-t-il, et qui n'ont entre elles que des rapports plus ou moins lointains.

Si le cancer, d'une façon générale, suit une marche essentiellement chronique, il peut, dans certaines formes spéciales, revêtir une allure aiguë. Il en est ainsi de la *carcinose miliaire aiguë* qui se caractérise par la généralisa-

tion diffuse et rapide d'un très grand nombre de nodules cancéreux dans tous les viscères, la plèvre et le péritoine, avec fièvre et leucocytose, si bien qu'on a pu la comparer à la tuberculose miliaire aiguë.

Il en est ainsi également de certaines tumeurs des organes hémopoiétiques : les myélomes et les lympho-sarcomes peuvent parfois suivre une marche rapide et tuer en quelques mois.

Il en est encore ainsi des sarcomes des jeunes sujets ou enfin de certaines tumeurs conjonctives qui peuvent atteindre un volume considérable et déterminer la mort par des phénomènes de compression des organes de voisinage : tel par exemple un myxo-sarcome de la région du cou que nous avons vu (Wolf) envahir en très peu de temps le poumon, pénétrer dans la cavité abdominale pour envahir l'intestin, le rein, les surrénales, le pancréas et s'étendre jusqu'au niveau du petit bassin en formant une masse énorme et immobile englobant tous ces organes.

Le cancer revêt donc dans son évolution des allures extrêmement variables et peut prendre des **formes cliniques** nombreuses et multiples, si bien qu'à propos de chacune des espèces ou des variétés de cancer, on peut décrire des formes spéciales, suivant tel ou tel caractère particulier. L'étude de ces formes n'entre pas dans le cadre de notre sujet et appartient à l'étude de chaque cancer.

Si l'on cherche à voir les choses d'un point de vue général, on pourra diviser les cancers suivant leur évolution, leur nature épithéliale ou conjonctive, leur degré de malignité, etc..., comme l'ont fait certains auteurs. On distinguera tout d'abord deux grandes classes anatomo-cliniques de cancer : les *cancers épithéliaux* et les *cancers conjonctifs*, qui n'ont entre eux, tant au point de vue biologique que clinique, que des rapports extrêmement éloignés.

Puis parmi les cancers épithéliaux, il faudra mettre dans des cadres distincts les *cancers malpighiens*, les *cancers cylindriques*, les *cancers des différents parenchymes*, etc.

Enfin, parmi les cancers malpighiens, on reconnaîtra deux formes bien distinctes, tant histologiques que cliniques : les *cancers baso-cellulaires* et les *cancers spino-cellulaires*.

Nous ne faisons qu'indiquer cette classification à propos des formes cliniques du cancer pour être complets, et aussi pour nous permettre de rappeler encore une fois que, très vraisemblablement, il ne s'agit pas là de formes anatomo-cliniques différentes d'une même maladie, mais bien plutôt de maladies distinctes ayant entre elles certains liens communs.

La **guérison** du cancer est une question qui a été fort discutée. Rejetée par certains auteurs, comme Ménétrier, elle est admise par d'autres, et l'on retrouve dans la littérature une quarantaine d'observations de guérison spontanée du cancer ; mais il faut remarquer à ce propos que la plupart de ces observations ne reposent que sur des documents cliniques et qu'elles manquent, pour pouvoir être acceptées sans réserve, de tout contrôle histologique. Nous avons déjà traité, au chapitre de la biologie des processus cancéreux, le point de vue histologique proprement dit de la question, et montré que si la guérison histologique partielle du cancer était d'observa-

tion courante, il fallait faire des réserves sur la possibilité de la guérison totale spontanée.

Quant à la guérison provoquée des tumeurs malignes, elle ne fait à l'heure actuelle plus de doute pour personne, surtout depuis qu'on a pu suivre au microscope les réactions des tissus néoplasiques et les phénomènes de défense de l'organisme notés au cours du traitement par les rayonnements. Nous reviendrons sur ce point à propos du traitement du cancer.

Le pronostic des maladies cancéreuses reste encore aujourd'hui particulièrement sombre, malgré les progrès apportés dans le diagnostic et dans la thérapeutique.

Ceci tient surtout aux difficultés de diagnostiquer le cancer à la phase de début, phase de maladie locale durant laquelle seule une thérapeutique a chance de succès. C'est pourquoi le pronostic des cancers viscéraux internes est beaucoup plus grave que celui des cancers externes.

Cela tient aussi à ce que, souvent encore, on a tendance à appliquer systématiquement tel ou tel traitement à n'importe quel cancer sans se préoccuper de sa nature et de sa forme histologique.

Cependant on peut dire qu'à l'heure actuelle, grâce aux récents progrès apportés dans la thérapeutique du cancer, le pronostic de cette maladie est certainement moins grave qu'il ne l'était il y a peu de temps encore. Et puis, il n'y a pas un pronostic global du cancer, mais bien un pronostic propre à chacune de ses grandes familles.

Recherches de laboratoire pour le diagnostic du cancer.

Les renseignements cliniques sont souvent insuffisants pour permettre de dépister un cancer au début ; aussi s'est-on adressé au laboratoire dans le but d'y trouver des éléments susceptibles d'étayer le diagnostic clinique. Ces recherches de laboratoire peuvent être groupées en méthodes microscopiques, endoscopiques, chimiques, urologiques et sérologiques.

Les méthodes microscopiques comprennent le cytodiagnostic du cancer et la biopsie.

Le **cyto-diagnostic** s'adresse à l'examen des liquides d'épanchement de la plèvre, du péritoine ou du liquide céphalo-rachidien. On peut trouver dans le culot de centrifugation de ces liquides, de grandes cellules à noyaux irréguliers, bourgeonnants, présenter parfois des figures mitotiques pluripolaires et un cytoplasme vacuolaire. On a donné à ces cellules, à tort à notre avis, le nom de « cellules cancéreuses ». En effet, nous l'avons vu ailleurs, il est bien difficile de reconnaître les caractères spécifiques du cancer dans une cellule isolée, complètement séparée des autres éléments du même tissu. Les altérations nucléaires ou protoplasmiques, voire le bourgeonnement ou les divisions du noyau, peuvent parfaitement appartenir à des placards endothéliaux en réaction inflammatoire ou nécrotique.

Ainsi la valeur du cyto-diagnostic du cancer nous paraît à l'heure actuelle très sujette à caution.

La **biopsie** présente par contre une valeur indiscutable dans le diagnostic

du cancer. Sans entrer ici dans les détails que comporte cette question, il nous semble néanmoins utile d'insister sur *la nécessité de la biopsie* à laquelle malheureusement beaucoup de chirurgiens ou de médecins ne recourent encore que d'une façon trop exceptionnelle. A notre avis le prélèvement d'un petit fragment d'une tumeur au début ne comporte guère de contre-indications et doit être fait chaque fois que la lésion est abordable par le bistouri. Nous dirons même que certaines opérations préalables (petite laparatomie exploratrice, prélèvement provisoire d'un lobe aberrant d'une tumeur) doivent être souvent conseillées.

Mais il faut bien savoir que pour qu'une biopsie apporte le plus de renseignements utiles, le prélèvement du fragment doit être fait dans des conditions déterminées : prélèvement du fragment dans les portions les plus actives de la tumeur, en dehors des zones nécrotiques, au niveau des zones d'accroissement, comprenant si possible une portion de tissu sain. Lorsque c'est possible, il est préférable que le prélèvement de ce fragment soit fait par celui qui sera chargé de l'examen histologique, ou du moins en sa présence. On ne saurait trop insister sur l'importance capitale de ces données en matière d'examens biopsiques, importance que malheureusement médecins et chirurgiens ignorent totalement, exception faite pour ceux qui ont quelque pratique du microscope. Une erreur d'orientation ou de prélèvement d'un fragment peut être la cause de graves erreurs de diagnostic.

Il faut savoir enfin que la biopsie n'acquière, en matière de diagnostic du cancer, qu'une *valeur positive*. Si le fragment est suffisamment grand et prélevé dans les conditions nécessaires, on peut faire au microscope le diagnostic d'une tumeur, à condition que la pièce comprenne des éléments de celle-ci. Mais la biopsie n'a pas de *valeur négative*, en ce sens qu'il est impossible, en présence d'un aspect de réaction inflammatoire ou de tumeur bénigne, d'affirmer qu'en un autre point de la même néoformation on ne trouvera pas des éléments cancéreux. Dans ces conditions, l'anatomopathologiste ne peut conclure qu'à l'absence de cancer dans le fragment examiné et rien de plus ; il doit réclamer du clinicien des examens complémentaires, et surtout insister sur la nécessité d'un nouveau prélèvement.

Nous ne ferons qu'indiquer en passant les méthodes optiques telles que l'**endoscopie** utilisée à l'heure actuelle dans le diagnostic des tumeurs des voies urinaires, des voies digestives supérieures et des voies respiratoires ; la **radiographie** et la **radioscopie** sur l'importance et la valeur desquelles il est inutile d'insister. Ces dernières méthodes sont devenues aujourd'hui un complément nécessaire et indispensable des investigations cliniques. Au moyen d'insufflation d'air dans le péritoine (pneumopéritoine) ou même dans les ventricules du cerveau (ventriculographie), les radiologistes sont arrivés récemment à perfectionner la technique radiographique et radioscopique des tumeurs et à en fixer parfois la localisation dans des cas extrêmement difficiles.

Les réactions chimiques susceptibles d'éclairer le diagnostic du cancer sont avant tout celles qui sont fournies par l'examen du suc gastrique.

L'anachlorhydrie dans le suc gastrique est un signe de cancer de l'estomac connu de longue date, et sur lequel avait insisté tout particulièrement

Hayem ; on est même allé plus loin et certains auteurs ont prétendu que l'acide chlorhydrique pouvait manquer dans le suc gastrique, dans les cancers siégeant ailleurs qu'à l'estomac. La valeur de l'anachlorhydrie, comme signe de cancer de l'estomac, est donc très discutable.

L'albumino-diagnostic du suc gastrique, c'est-à-dire la recherche de l'albumine en excès, la recherche d'un ferment hémolytique ou d'une hydrolase capable de fragmenter les polypeptiques comme le glycyl-tryptophane sont également des méthodes qui, prises isolément, n'ont que très peu de valeur (Fischer); groupées, elles acquièrent quelque valeur dans le diagnostic d'un cancer. Des méthodes analogues ont été appliquées aux cancers des voies biliaires ou du pancréas.

L'examen chimique des urines fournit une foule de documents sur lesquels d'ailleurs nous avons eu l'occasion d'insister à propos de l'étude du métabolisme chez les cancéreux. Nous rappellerons ici que dans ces dernières années A. Robin a repris, dans une série de recherches, l'étude analytique très complète de l'élimination urinaire chez les cancéreux et a montré qu'en réalité aucun élément retrouvé dans ces urines ne pouvait être considéré comme ayant une valeur pathognomonique.

Les **recherches sérologiques** dans le sérum des cancéreux sont beaucoup plus intéressantes et méritent, quoique encore très imparfaites, de nous arrêter plus longuement. Les troubles considérables du métabolisme chez les cancéreux, la surcharge de sang en déchets protéiques, le passage dans la circulation sanguine de cellules hétérogènes et enfin l'accoutumance du milieu ambiant aux éléments mêmes du cancer, telles sont quelques-unes des causes qui font apparaître dans le sérum cancéreux des ferments en plus grande quantité qu'à l'état normal et y créent des réactions diastasiques à caractères particuliers. On peut noter une augmentation des diastases lysantes ou au contraire des diastases précipitantes ; de même les ferments inversés, antilysines et anticoagulines, peuvent devenir plus évidents.

RÉACTIONS HÉMOLYTIQUES

A. Réactions a base de lysine. — La propriété hémolytique du sérum des cancéreux fut mise en évidence pour la première fois par Maragliano en 1890. Cette propriété a été utilisée dans le diagnostic du cancer ; elle comporte l'hétérolyse et l'isolyse.

L'hétérolyse a été particulièrement étudiée par Kelling qui mit en présence d'un sérum cancéreux des globules rouges de poule, et constata après un séjour à l'étuve de 6 à 24 heures une dissolution de ces globules. Cette recherche peut donner des résultats positifs dans environ 50 pour 100 des cas ; elle semble être particulièrement nette dans les cancers du tube digestif, et ne donne que 3 pour 100 de résultats positifs chez les non-cancéreux.

Weinberg et Millo ont proposé de remplacer les globules de poule par des globules de mouton, mais il semble que les résultats soient de beaucoup inférieurs à ceux qui sont fournis par la première méthode.

L'isolyse, c'est-à-dire la dissolution de globules humains normaux par un sérum cancéreux, a été utilisée par Alessandri et Crile.

Crile fit l'épreuve de l'hémolyse sur un nombre considérable de malades et la trouva positive dans 80 pour 100 des cas. Les résultats, qui semblaient d'abord si brillants, ne furent cependant pas pleinement confirmés dans la suite. Crile lui-même a publié de nombreux cas négatifs, et l'on a noté une réaction isolytique positive dans le sang de maladies chroniques comme la tuberculose et autres.

Pour Weinberg la réaction hémolytique présente un certain intérêt diagnostic en ce sens qu'elle est rare chez les sujets non cancéreux.

La *cutiréaction* du cancer, qui n'est qu'une application de l'hémolyse cancéreuse, a été proposée par Elsberg. On injecte sous la peau de l'avant-bras d'un sujet suspect de cancer une dilution de globules rouges normaux à 10 pour 100. En cas de réaction positive, on constate au bout de 6 heures une tuméfaction nodulaire, douloureuse, colorée en brun rouge, qui disparaît après 6 ou 10 heures. D'après les auteurs qui ont utilisé cette méthode, elle donne comme résultats positifs dans le cancer une proportion de 75 à 100 pour 100.

La *réaction de la déviation du complément* de Bordet et Gengou a été recherchée par nombre d'auteurs chez les cancéreux. On s'est tout d'abord servi d'extraits aqueux et alcooliques de tumeurs humaines, ce qui donna des résultats inconstants. Puis von Dungern modifia la méthode en employant du sérum non inactivé, alcalinisé à l'aide de solutions de carbonate de soude à n/50 et comme antigène d'abord des extraits alcooliques, puis des extraits à l'acétone de tumeurs humaines et enfin des extraits de globules rouges de malades atteints de paralysie générale progressive; enfin il se servit de solutions et d'émulsions d'hydro-carbones (surtout de maltose) et de la phénolphtaléine (Hara). Ainsi von Dungern obtint 100 pour 100 de résultats positifs dans le cancer; mais les recherches de contrôle faites dans une série de laboratoire n'ont pas confirmé ces résultats quoique la modification de Hara ait donné un chiffre vraiment exceptionnel de cas positifs chez les cancéreux.

B. Réaction a base de précipitines. — La présence de corps ou fragments albumineux différant qualitativement ou quantitativement de ceux du sérum normal a été l'objet d'un grand nombre de réactions précipitantes dans lesquelles on a employé tour à tour des acides, des alcalins, des combinaisons d'halogènes, de métaux ou métalloïdes.

La *réaction de l'épiphanine* de Weichardt est basée sur l'influence qu'exerce sur une réaction physique la combinaison d'antigènes et anticorps. La diffusion entre deux liquides colorés, l'un alcalin, l'autre acide est influencée à l'œil nu en présence d'extraits et de sérums cancéreux. La technique de cette réaction est très délicate et encore mal mise au point.

Dans un sérum à examiner, on cherche le point neutre à la phénolphtaléine au moyen de $Ba(OH)^2$ et $H^2\,SO^4$. En ajoutant ensuite de l'antigène on observe, par formation du complexe antigène-anticorps cancéreux, un déplacement de la réaction chimique du milieu précédemment neutre. La phénolphtaléine sert à mettre en évidence cette modification de la teinte chimique du milieu : c'est la réaction de l'*épiphanine*.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

La *réaction fermentative d'Abderhalden* a été également appliquée à l'étude du cancer. Mais la technique extrêmement compliquée comporte des temps nombreux qui sont autant de sources d'erreurs possibles, malgré les modifications que lui a apportées son auteur. Elle ne constitue donc pas une méthode susceptible d'être employée journellement dans les laboratoires. De plus, on sait que la réaction d'Abderhalden est loin d'être spécifique du cancer, puisqu'elle se retrouve fréquemment dans le sérum des femmes enceintes[1]. Enfin on peut l'obtenir non seulement avec du tissu cancéreux ou du placenta, mais encore avec tout autre tissu.

Plus récemment Abderhalden a proposé de se servir de fragments d'organes cuits et colorés dont la décoloration permettrait d'apprécier d'une façon très simple la présence d'un ferment. Cette modification ne rend pas la réaction meilleure.

La *réaction de Botellho* consiste en une précipitation que l'on obtient en mélangeant un centimètre cube de sérum cancéreux à un centimètre cube de solution de gélatine à 1 pour 100, en présence de 3 dixièmes de centimètre cube de solution de Gram ; l'étude de cette réaction est encore trop récente pour qu'il soit possible d'en juger la valeur d'une façon définitive.

Réactions a base d'antiferments. — Elles sont basées sur l'absence dans le sérum des cancéreux de réactions diastatiques normales que l'on attribue à l'intensification des antiréactions correspondantes.

Réactions anti-cytolytiques. — On sait que le sérum sanguin a un pouvoir cytolytique sur les éléments cellulaires hétérogènes qu'il détruit plus ou moins rapidement.

C'est sur ce principe qu'est basée la *réaction de Freund-Kaminer*. Ces auteurs, ayant constaté que les cellules cancéreuses n'étaient pas dissoutes par le sérum cancéreux comme elles l'étaient par le sérum normal, ont proposé d'utiliser ce phénomène dans le diagnostic du cancer. Voici leur technique :

On se sert de fragments cancéreux riches en cellules que l'on émulsionne et dilue de façon à ne plus avoir qu'un certain nombre de cellules par millimètre carré (20 cellules dans le grand carré de l'appareil de Thoma-Zeiss). On recherche ensuite l'action, sur ce mélange, du sérum à examiner. On compte le nombre de cellules avant et après l'introduction d'une goutte

1. La technique est la suivante : des fragments de tissus cancéreux aussi riches que possible en cellules cancéreuses sont lavés à l'eau courante, puis portés à l'ébullition dans de l'eau avec une trace d'acide acétique pendant cinq minutes, et enfin pressés. On répète cela plusieurs fois de suite, puis on fait bouillir les fragments dans cinq fois leur volume d'eau. Le filtrat est alors examiné, quant à sa teneur en fragments protéiques, par le procédé du biuret ou par la réaction de ninhydrine (plus sensible d'après Abderhalden). Si on trouve encore des fragments biurétiques, on recommence la même série de lavages jusqu'à ce que les deux réactions du biuret et de la ninhydrine soient négatives, c'est-à-dire que les fragments tissulaires soient sûrement débarassés de tout fragment protéïque. Ensuite on met 1/2 à 1 centimètre cube de ce tissu mélangé à un centimètre cube de sérum à examiner dans une douille à dialyse perméable pour les peptones, et non pour les albumines non digérées, et l'on place le tout dans un ballon d'Erlenmeyer contenant 20 centimètres cubes d'eau pendant 16 heures à l'étuve. La réaction est positive, si 10 centimètres cubes de dialysat donnent, avec 0,2 centimètre cube d'une solution d'hydrate des tricetohydrindène (Ninhydrine) après ébullition d'une minute une coloration bleue, tandis que le tube de contrôle avec sérum sans fragment reste incolore.

de sérum à examiner (après 24 heures à l'étuve à 37°). Dans le cas de sérum normal la destruction des cellules cancéreuses est prononcée et il n'en existe plus que 6 ou 8.

Une autre réaction basée sur la précipitation d'extraits cancéreux par le sérum cancéreux est encore plus simple et consiste à mélanger 3 centimètres cubes d'extrait cancéreux avec 10 gouttes du sérum douteux pour obtenir, dans le cas de spécificité cancéreuse, une légère opalescence du mélange.

Ces réactions anticytolytiques ne donnent de résultats positifs que dans les cancers très avancés ; au début elles sont négatives (Monakow, Ischiwara).

La réaction antitryptique consiste à apprécier et mesurer le pouvoir antitryptique du sérum cancéreux.

Quand on met en présence un sérum cancéreux en dilution de 1/2 à 1/10 avec un liquide à action tryptique et qu'on fait agir ce mélange, à l'étuve, sur des plaques de gélatine, de caséine ou des cubes de Mett, on peut constater une inhibition de la digestion tryptique. Si celle-ci se fait encore à une dilution de 1 : 7 à 1 : 10, on peut considérer qu'elle est positive.

Le pouvoir antitryptique fait rarement défaut dans le sérum des cancéreux où il est habituellement augmenté ; mais l'augmentation de l'index antitryptique s'observe également dans une foule de maladies chroniques accompagnées de désintégration tissulaire, comme la tuberculose par exemple. D'après Petrow on pourrait attribuer une certaine valeur aux résultats négatifs, l'absence de l'index antitryptique du sérum parlant contre le diagnostic de cancer ; et encore ceci ne se vérifie qu'au début de la maladie. L'index antitryptique augmente en effet quand il y a destruction marquée de cellules dont les ferments protéolytiques sont résorbés par le sang et provoquent l'apparition d'anti-ferments.

Pour Delbet, Weinberg et Slavtcheff, le pouvoir antitryptique du sérum des cancéreux n'a pas de valeur spécifique. Les grandes augmentations de l'index antitryptique seules ou surtout associées à l'augmentation de l'index hémolytique (index hémolytique dépassant 12, index antitryptique dépassant 17) sont assez fréquentes à la phase cachectique du cancer. Joltrain et d'autres auteurs ont montré d'ailleurs que l'index antitryptique pouvait être élevé dans d'autres maladies, comme la pneumonie et la bronchopneumonie par exemple.

Les **modifications physico-chimiques** du sang, notamment de la tension superficielle, ont été étudiées chez les cancéreux par Ascoli, Izar ; et sont connues sous le nom de *réaction méiostagmique* (μειος = plus petit σταγμα = goutte). Celle-ci est basée sur le principe physique suivant : un antigène et un anticorps mis en contact font baisser la tension superficielle du sérum, c'est-à-dire qu'ils augmentent le nombre de gouttes qui s'écoulent par l'orifice de l'appareil compte-gouttes dit « stalagmomètre ». On a tout d'abord utilisé comme antigène des extraits de tumeurs et d'organes qui sont difficiles à préparer, essentiellement labiles et n'ont donné que des résultats inutilisables ; puis Kohler et Luger ont proposé de remplacer l'extrait de tumeur par des extraits de lécithine, beaucoup

plus stables; enfin Izar a utilisé une solution à 1 pour 100 de deux acides gras (acide ricinolique et acide linoléique), dans de l'alcool éthylique absolu. Par ce procédé la réaction donne 10 pour 100 de résultats positifs chez les cancéreux et 11 pour 100 chez les non cancéreux. Entre les mains de Petrow et Mlle Kagane la recherche de cette réaction a donné des résultats positifs dans une cinquantaine de cas.

Les résultats fournis par cette méthode sont encore très variables; aussi mériterait-elle d'être reprise et vérifiée sur une grande échelle.

En résumé, nous voyons qu'à l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune réaction sérologique qui puisse être considérée comme spécifique du cancer et qui soit susceptible d'en guider le diagnostic; le champ des recherches dans le domaine de la sérologie du cancer reste donc entièrement ouvert.

VIII

LE CANCER DES ESPÈCES — LE CANCER EXPÉRIMENTAL

§ 1. — LE CANCER CHEZ LES ANIMAUX

Ce n'est qu'au cours du XIXe siècle qu'on trouve mentionné pour la première fois le cancer dans la série animale. D'ailleurs l'échec des tentatives d'inoculation de tumeurs malignes humaines aux animaux, au chien en particulier, n'avait fait que renforcer l'idée que le cancer était une maladie propre à l'homme.

C'est en France qu'ont été faites les premières recherches sur les tumeurs chez les animaux.

Dupuy, de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, trace le premier, vers 1817, les bases scientifiques d'une étude des tumeurs chez les animaux domestiques. Il les distingue nettement de la tuberculose et note déjà les différences de fréquence entre le cancer du chien, du cheval et des bovidés. Puis Gasparin vers la même époque fait une étude anatomo-pathologique très complète des tumeurs animales. Enfin Leblanc dans sa clinique vétérinaire publie, en 1845, une Revue clinique et critique de toute la pathologie des tumeurs animales, étude qui, malgré les lacunes inhérentes aux ignorances de l'époque, peut être considérée aujourd'hui encore comme un travail classique. Leblanc établit un parallèle entre les tumeurs animales et humaines et insiste, pour la première fois, sur la possibilité de l'existence du cancer non seulement chez les animaux domestiques, mais également chez les animaux sauvages, chez les oiseaux, les reptiles et les amphibies. Longtemps ses conclusions furent vivement attaquées, moins peut-être au nom de faits contradictoires qu'en raison des idées théoriques alors en cours sur la genèse du cancer. Peu à peu, cependant, la diffusion des recherches de laboratoire et les nombreux travaux poursuivis dans les Instituts pour l'étude du cancer nous firent connaître un si grand nombre de tumeurs dans les espèces animales que la conception de Leblanc devait trouver bientôt confirmation pleine et entière.

Ce sont ces travaux que nous allons passer en revue de façon à montrer l'état de nos connaissances à ce jour sur le Cancer chez les animaux. Nous verrons ensuite en quoi la connaissance des tumeurs dans la série animale a pu servir à l'étude biologique du cancer en général.

ANIMAUX A SANG CHAUD

I. ***Mammifères domestiques***. — Ce sont les animaux domestiques qui ont fait l'objet d'observations les plus nombreuses. Les infirmeries vétérinaires instituées dans tous les pays depuis la fin du siècle dernier ont contribué à nous fournir des données générales sur la répartition et la fréquence des tumeurs chez les animaux, en particulier chez les animaux domestiques.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Nous citerons ici les noms de Gabriel Petit en France, de Roger Williams en Angleterre, de Sticker en Allemagne, qui tous trois ont publié d'importants travaux analytiques, statistiques et synthétiques sur la question.

Cancer du chien. — Le chien est de tous les animaux, celui dont on connaît le mieux la pathologie tumorale. Déjà Gasparin avait noté la fréquence des tumeurs chez le chien. Des travaux récents ont donné des chiffres qui ont permis de confirmer les observations de Gasparin et de constater que non seulement le chien présentait plus souvent des tumeurs que les autres animaux, mais qu'il en était également plus souvent atteint que l'homme. Toutes les formes et tous les aspects des tumeurs humaines ont été retrouvés chez cet animal, mais avec certaines différences de répartition et de fréquence.

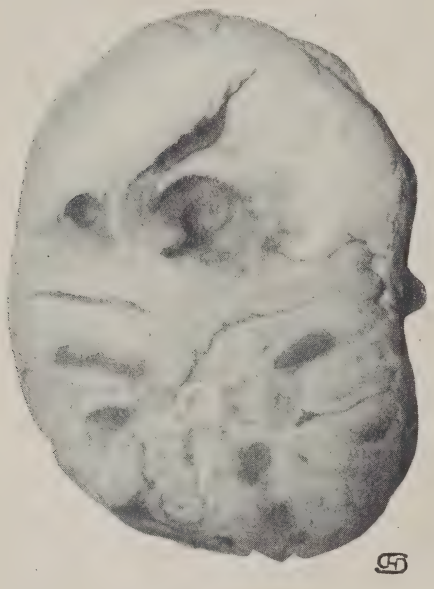


Fig. 93. — *Tumeur de la mamelle (épithélioma) chez une chienne.*
(Musée d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

Les tumeurs bénignes, plutôt rares, ne présentent rien de particulier; elles siègent un peu partout et avec une fréquence à peu près égale à tous les âges et au niveau de tous les organes.

Le cancer, au contraire, forme la grande majorité des tumeurs chez cet animal. C'est à l'âge de 7 à 8 ans qu'il atteint sa plus grande fréquence; le chien atteignant rarement plus de 11 ans. Le sarcome paraît un peu plus fréquent que l'épithélioma. Le siège le plus commun du cancer est celui de la peau et de la glande mammaire; ce dernier, d'après Bashford, s'observe aussi bien chez le chien mâle que chez la femelle. Les métastases, loin d'être rares se localisent surtout aux poumons. Tous les tissus et tous les organes peuvent faire des tumeurs malignes; nous ne citerons que les plus communes.

Le cancer de la glande mammaire est aussi souvent un sarcome qu'un épithélioma, parfois même ce sont des tumeurs combinées, sarco-épithéliomes.

L'appareil génital est affecté en une proportion beaucoup moindre. Le vagin est surtout le siège de lympho-sarcomes; l'épithélioma y prend des aspects papillaires ou compacts. L'utérus présente souvent des myomes, moins souvent des épithéliomas cylindriques encéphaloïdes; les ovaires surtout des kystes.

Chez le mâle, les observations de cancer génital sont beaucoup plus nombreuses que chez la femelle. C'est ainsi que les tumeurs du testicule, sur-

tout chez les cryptorchides [sarcomes et épithéliomas de diverses formes : tumeurs interstitielles, wolfiennes], les épithéliomas de la prostate, les épithéliomas et les sarcomes des bourses ont fait l'objet d'observations nombreuses. Les voies digestives supérieures sont rarement le siège de cancer, alors que le tube digestif inférieur, en particulier l'anus, en présente très souvent.

Le *cancer de l'anus* chez le chien prend son origine dans les glandes sébacées péri-anales qui offrent chez cet animal une disposition anatomique

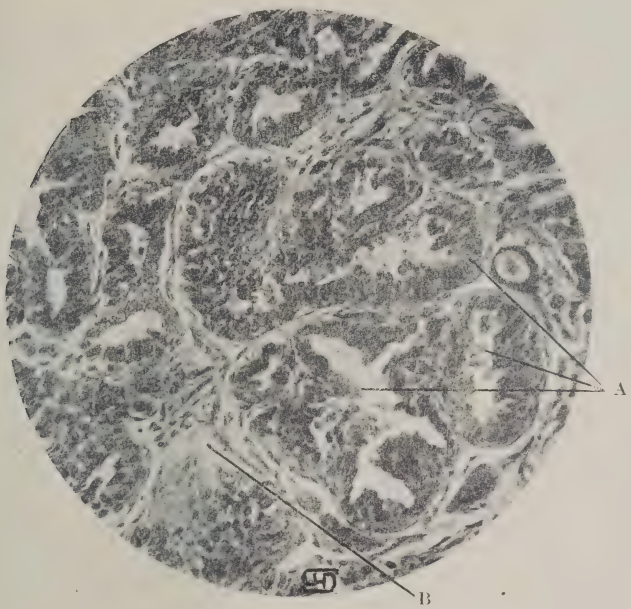


Fig. 94. — *Epithélioma de la glande mammaire chez la chienne* (Roussy).
A. Acini néoplasiques. — B. Stroma de la tumeur (même pièce que fig. 93).

particulière. La tumeur envahit rapidement le tissu lâche qui environne les organes pelviens, sans jamais pénétrer ceux-ci ; extirpée, elle se reproduit avec grande facilité. Sa structure histologique rappelant en plusieurs points celle des glandes sébacées embryonnaires, l'aspect adulte des cellules et leur métamorphose sébacée presque constante font de ces tumeurs un type à part, qu'il serait difficile de comparer aux tumeurs sébacées de l'homme, d'ailleurs très rares (Jaeger).

Les cancers des téguments sont habituellement des épithéliomas se développant sur des adénomes sudoripares ou sébacés. Ces derniers sont d'un type identique au cancer de l'anus, tandis que les premiers rappellent de très près l'épithélioma des glandes mammaires. L'adéno-cancer du foie avec cirrhose a été observé quelquefois.

On a décrit chez le chien des tumeurs du système hémolymphatique à manifestations locales (lymphosarcomes) et générales (leucémies). Sticker a décrit une tumeur particulièrement intéressante. Il s'agit d'une tumeur

bourgeonnante de la verge, à développement assez lent, et correspondant histologiquement à un lympho-sarcome. Cette tumeur ne s'accompagne pas de modifications sanguines appréciables; elle est contagieuse et se transmet par le coït à la femelle sous la forme de tumeurs vaginales dont la structure est identique à la tumeur du mâle. La nature de ce lympho-sarcome n'est pas établie encore, et l'on ne sait s'il s'agit d'un véritable cancer ou plutôt d'une lésion inflammatoire infectieuse comparable à la lymphogranulomatose.

Fig. 95. — *Tumeur du vagin chez la chienne* (lymphocytome). — A. Noyaux néoplasiques. — B. Peau de la vulve. (Collection du professeur G. Petit, à Alfort.)

Cancer du cheval. — Chez le cheval, le cancer est moins fréquent que chez le chien, mais il atteint cependant la fréquence du cancer de l'homme. Comme chez le chien les tumeurs bénignes du cheval sont un peu plus rares que les cancers, mais tandis que chez le premier les tumeurs bénignes siègent indistinctement partout, laissant aux tumeurs

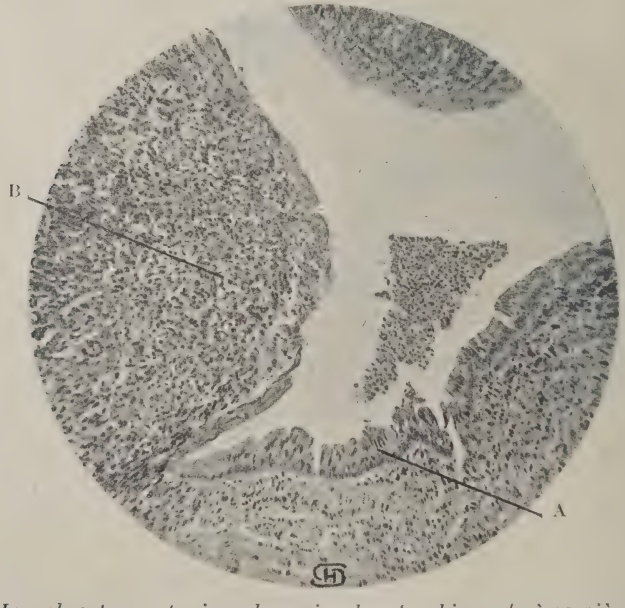


Fig. 96. — *Lymphocytome atypique du vagin chez la chienne* (même pièce que fig. 95). A. Epithélium muqueux du vagin. — B. Nodule néoplasique formé de lymphocytes atypiques.

malignes la préférence pour certains organes, chez le cheval le siège de prédilection des tumeurs bénignes présente une courbe parallèle à celle du cancer. C'est ainsi qu'il frappe surtout le système uro-génital, puis le naso-pharynx et les sinus de la face, soit sous la forme de sarcome, soit d'épithélioma. L'âge de prédilection du cancer chez le cheval est de 15 à 18 ans, pour un âge moyen de 23 à 25 ans.

Les épithéliomas des parties supérieures

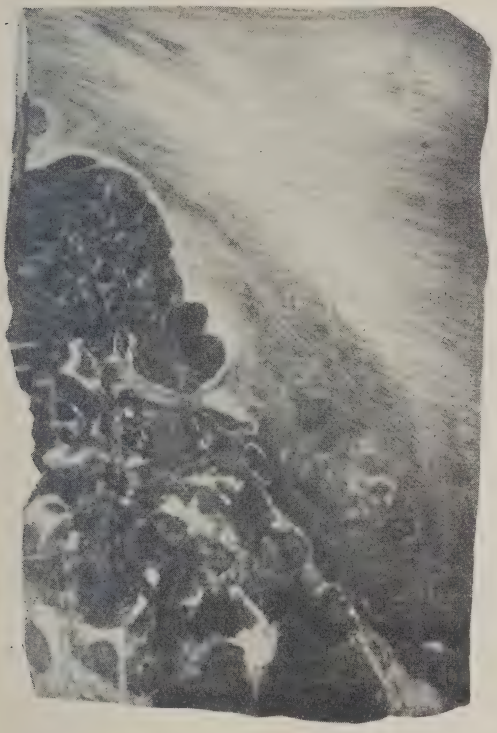


Fig. 97. — *Mélanome de la région péri-anale chez un cheval blanc hors d'âge atteint de mélanose généralisée* (Morel).
(Musée d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

Fig. 98. — *Métastases dans la rate d'un sarcome mélanique chez le cheval blanc.*
A noter la présence d'un volumineux noyau cancéreux non pigmenté (leuco-sarcome) et de plusieurs noyaux fortement pigmentés (mélano-sarcome). — (Musée d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

de l'appareil respiratoire sont généralement du type malpighien à globes cornés, ceux des parties inférieures et surtout des poumons sont toujours du type cylindrique et affectent des formes alvéolaires, tubulaires ou même glandulaires. Cliniquement, le cancer du poumon se manifeste par d'abondantes hémorragies par le naseau. Le sarcome peut présenter toutes les variétés connues et l'on peut rencontrer en particulier des lympho-sarcomes qui sont identiques aux tumeurs médiastinales de l'homme.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Le cancer génital, plus fréquent encore que le cancer des voies respiratoires, est, à l'inverse de l'homme, plus souvent observé chez le mâle que chez la femelle. Chez celle-ci on connaît de nombreux cas d'épithéliomas à globes cornés du vagin ou de la vulve, une dizaine d'observations de cancer de l'utérus (surtout des épithéliomas) et trois ou quatre observations de cancer de l'ovaire dont la description ne permet guère de préciser le type histologique. Chez le mâle, le cancer de la verge est plus fréquent chez le cheval hongre que chez l'étalon; l'absence d'érection chez le premier favoriserait le dépôt de smegma et d'impuretés, source d'excoriations et d'ulcérations qui aboutiraient au néoplasme. L'épithélioma de la verge est géné-

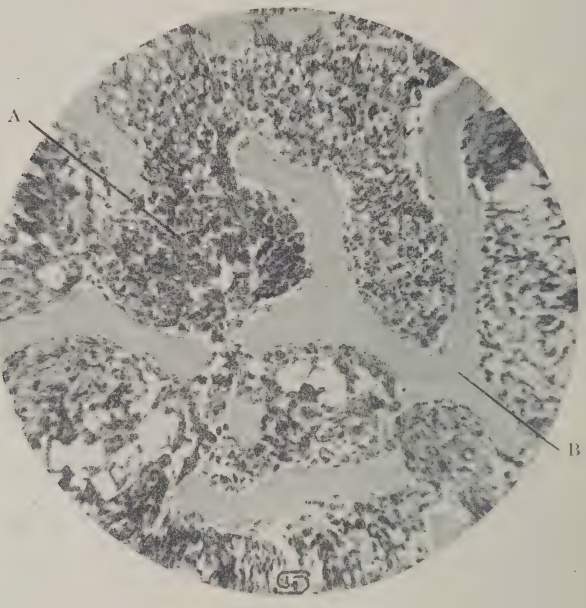


Fig. 99. — *Métastase osseuse (colonne cervicale) d'un sarcome mélanique chez un cheval blanc.* (Roussy). A. Cellules sarcomateuses pigmentées. — B. Travées osseuses.

ralement du type malpighien lobulé et peut former de grosses tumeurs en choux-fleurs. L'épithélioma testiculaire peut être du type wolfien, mais souvent il présente l'aspect d'un séminome ou d'une tumeur interstitielle, comme dans les cas étudiés par P. Masson. L'épithélioma papillaire de la vessie, le cancer du rein et celui de la surrénale sont tout à fait semblables à leurs homologues chez l'homme. A noter cependant que la forme d'épithélioma du rein dite *hypernéphrome* paraît exceptionnelle; nous n'en avons relevé aucun cas dans la littérature.

Dans le tube digestif, la rareté du cancer des parties supérieures déjà notées chez le chien, se retrouve chez le cheval comme chez d'autres animaux. Ceci est d'autant plus remarquable que les nombreuses excoriations produites par les aliments provoquent des granulations hyperplasiques qui aboutissent souvent à une véritable papillomatose des voies digestives supérieures, mais très rarement au cancer.

L'estomac du cheval est caractérisé anatomiquement par un large cul-de-sac œsophagien à revêtement pavimenteux. Cette région est souvent le siège de parasites, surtout de larves d'oestres, qui pénètrent en profondeur et provoquent des réactions inflammatoires, ulcéreuses ou hypertrophiques. Il peut en résulter, soit un état d'anémie pernicieuse, type de l'anémie de Biermer, due, en plus des hémorragies superficielles, à un produit hémolytique particulier de ces larves (Seyderhelm), soit de véritables cancers, épithéliomas pavimenteux lobulés dont on doit la description à Gabriel

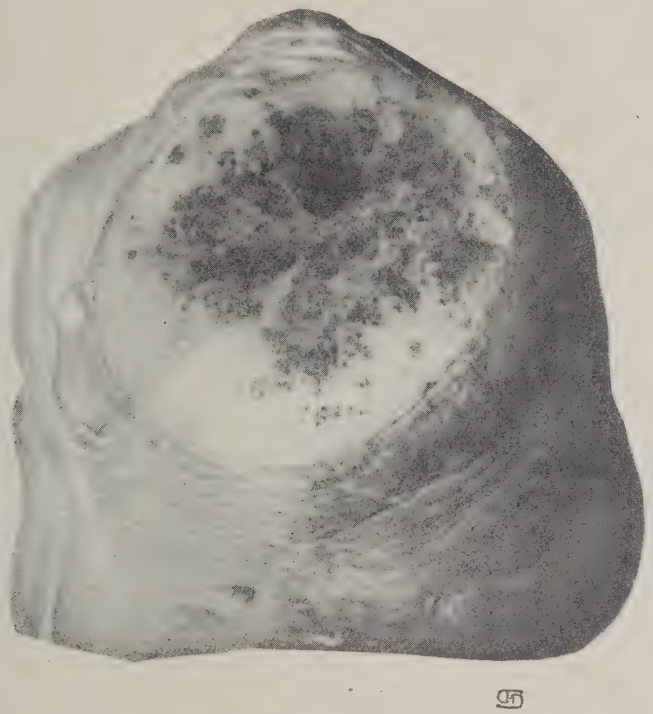


Fig. 100. — *Adénome du foie chez le bœuf* (Morel).
(Musée d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

Petit. La région glandulaire proprement dite fait surtout des épithéliomas du type squirrheux (linite plastique) étudiées par P. Masson.

Les autres parties de l'intestin sont le siège de tumeurs de toutes sortes sans caractères particuliers.

Parmi les cancers d'autres tissus ou organes nous ne citerons que ceux des téguments, où l'épithélioma peut se développer sur des excoriations chroniques dues à des pièces d'attelage. Le *papillome du sabot* du cheval longtemps considéré comme une tumeur et dont la nature infectieuse a été démontrée doit être rangé aujourd'hui dans le cadre des tumeurs inflammatoires.

Du point de vue de la pathologie générale, les tumeurs les plus intéressantes du cheval sont les *mélanomes*. Ce sont des tumeurs fréquentes (12 pour 100 du total des tumeurs), qui s'observent surtout chez le cheval

blanc, qui apparaissent à l'âge de 6 à 10 ans et présentent nettement un caractère héréditaire. Leur siège est surtout tégumentaire; on les trouve en particulier à la racine de la queue et au niveau des orifices naturels avoisinants, et sur les séreuses (plèvre, péritoine). La tumeur la plus fréquente est le *naevus pigmentaire bénin* aboutissant, après un temps souvent très prolongé, à de volumineuses tumeurs, très dures, riches en fibres conjonctives.

Les cancers mélaniques peuvent être des *sarcomes* secondairement pigmentés, contenant de la mélanine à l'état solide ou liquide.

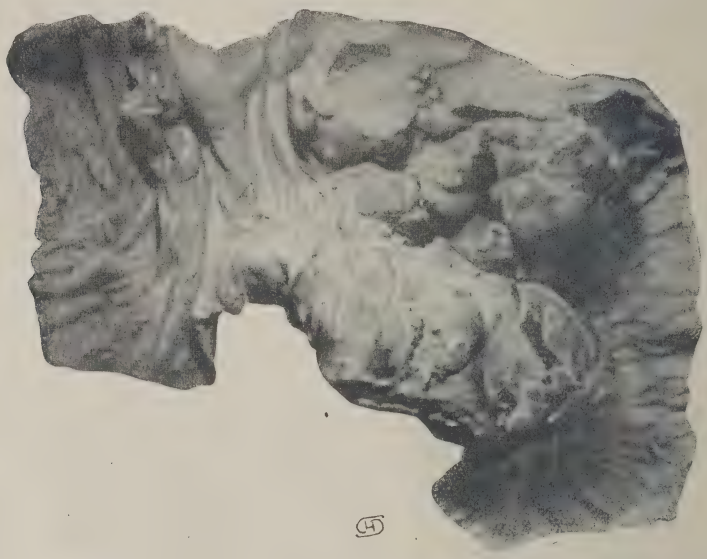


Fig. 101. — *Epithélioma du gros intestin chez une vache hors d'âge. Tumeur secondaire dans les ganglions, dans le foie et le poumon.*
(Musée d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

Les *naevo-cancers* ou *épithéliomas naeviques* peuvent se présenter, comme chez l'homme, sous l'aspect de tumeur pigmentée ou non.

D'autre part, la mélanine peut être produite physiologiquement en excès, pour aboutir à *l'imbibition pigmentaire* ou *mélanose des chevaux.*

Les cancers de l'**Ane** et du **Mulet** sont tout à fait semblables à ceux du cheval, bien que beaucoup plus rares.

Chez les ***Bovidés***, le cancer est également moins fréquent. On rencontre plus particulièrement des néoplasmes de l'appareil génito-urinaire et du foie. Parmi les premiers, les épithéliomas de l'utérus forment le contingent le plus important. Moins fréquents sont les épithéliomas et les autres cancers de l'ovaire, tandis que les néoplasmes du pis de la vache sont tout à fait exceptionnels. Les tumeurs de l'appareil urinaire et celles du tube digestif sont identiques à celles du cheval. Cependant à côté de l'intégrité presque absolue de l'œsophage, il est intéressant de noter que le

sarcome de l'estomac des bovidés se voit plus souvent que l'épithélioma, fait qui s'explique peut-être par le peu d'années que vivent en général les bovidés.

Le foie du bœuf ou de la vache est un siège très fréquent d'adénomes, d'épithéliomas ou de sarcomes, presque toujours associés à la présence de parasites (nématodes).

L'*épithélioma lobulé de la queue* dont nous avons pu étudier récemment quelques beaux exemples dans la collection de G. Petit à Alfort, est une tumeur assez commune.

Il existe enfin, chez les bovidés, une tumeur de l'œil, un sarcome partant

Fig. 102. — *Epithélioma primitif du foie chez le mouton* (Morel).
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris.)

de la caroncule et qui présente le plus souvent le type lymphocytaire. Signalée en 1782 par Chabert, au cours d'une épizootie épidémique en Bretagne, cette tumeur a été rencontrée fort souvent depuis. En Amérique elle a sévi d'une façon endémique et a causé de nombreux ravages parmi les élevages. Grâce à des mesures prophylactiques, on est arrivé à enrayer son extension, fait qui plaide en faveur de la nature inflammatoire de cette pseudo-tumeur.

Parmi les ***Ovidés***, le foie du **Mouton** et de la **Brebis**, presque toujours parasité, présente des tumeurs fréquentes, qui sont semblables à celles des bovidés.

Chez la **Chèvre**, on ne connaît jusqu'ici qu'un seul et unique cas de tumeur, un épithélioma de la mamelle, ce qui permet de supposer que le cancer est plus rare chez ces animaux.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Le ***Porc*** et les ***Suidés*** sont surtout affectés par des tumeurs du tissu musculaire, aussi bien lisse que strié, myomes et myosarcomes de l'utérus, de l'intestin et des muscles striés, adéno-sarcomes du rein forment la grande majorité des cancers des suidés. Il est intéressant de faire remarquer que les seules tumeurs observées jusqu'alors chez l'**éléphant** et l'**hippopotame**, animaux parents des suidés, sont également des myomes et des myo-sarcomes.

Enfin le **Chat** est surtout sujet à des épithéliomas mammaires, dont

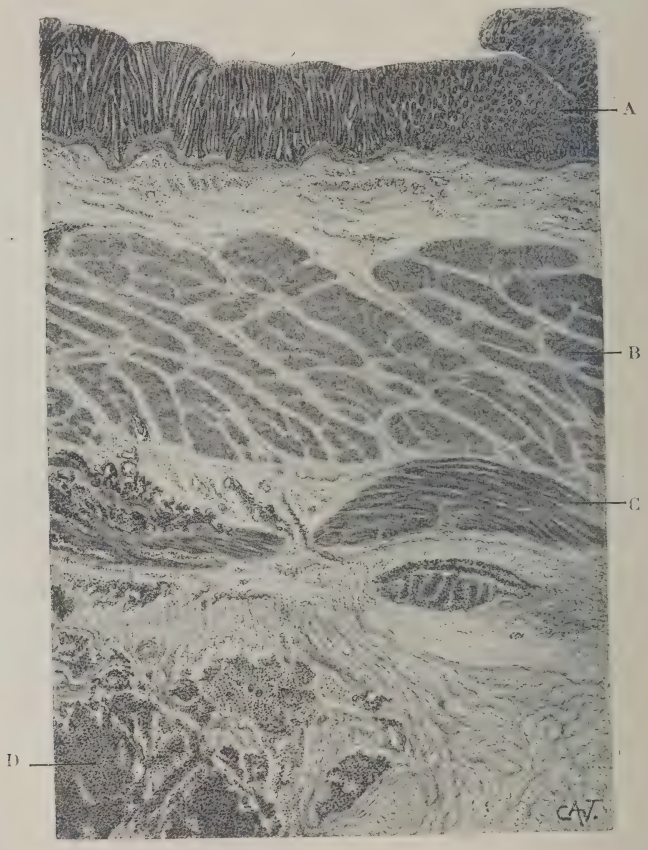


Fig. 105. — *Epithélioma de l'intestin chez le bœuf* (Roussy). (Gr. 16/1).
A. Muqueuse. — B. Fibres musculaires coupées transversalement. — C. Fibres musculaires longitudinales. D. Noyau épithéliomateux en profondeur.

nous devons un certain nombre d'observations à Gabriel Petit et à Jean Clunet. Les autres tumeurs du chat, très nombreuses, ne diffèrent en rien de celles que nous avons étudiées chez les autres mammifères.

Le ***Cancer des rongeurs***, en particulier celui de la **souris** et du **rat**, présente un très haut intérêt, en raison de sa facilité de reproduction en série; aussi a-t-il servi de base pour l'étude du *Cancer expérimental*, depuis les travaux de Moreau en 1891.

Jensen de Copenhague a eu le mérite de reprendre sur une grande échelle les travaux de Moreau et, depuis cette époque, il existe dans tous les pays des laboratoires où l'on poursuit l'étude du cancer de la souris et de sa greffe. En Amérique, on a fondé il y a quelques années à Chicago un vaste chenil, Mouse-House, destiné à l'élevage de plusieurs milliers de souris.

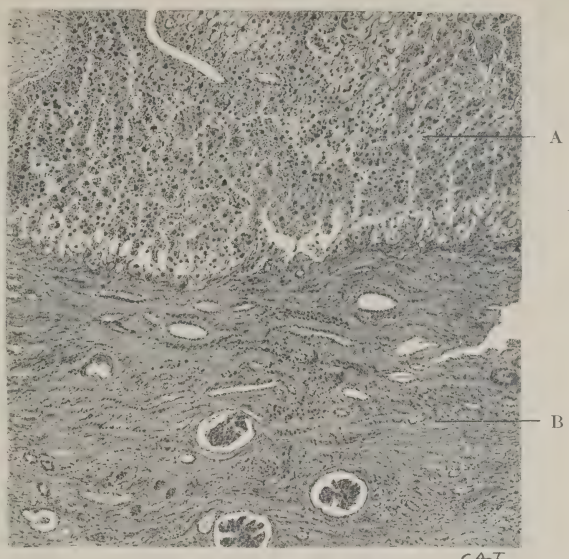


Fig. 104. — *Epithélioma du rein (à cellules sombres) chez le bœuf* (Roussy). (Gr. 50/1). A. Epithélioma. — B. Rein.

Miss Slye, sous-directrice de cet établissement, y transporta 3 souris saines pour faire souche. De ces 3 souris, bien examinées et autopsiées à leur mort, elle obtint de nombreuses générations, dont l'élevage systématique et méthodique lui permit d'observer, dans l'espace d'une dizaine d'années, plus de 500 000 souris. Celles-ci furent placées dans des conditions d'hygiène et de nourriture permettant d'éviter presque complètement les infections et toute autre cause de mort. L'âge moyen fut d'au moins 3 à 5 ans pour chaque souris, c'est-à-dire l'équivalent de 60 à 70 ans de vie humaine. Les tumeurs spontanées furent très nombreuses, apparaissant surtout à l'âge avancé. Miss Slye observa ainsi des lignées de souris dans lesquelles le cancer était très rare à côté d'autres où toutes les générations en furent trouvées porteurs. Elle put établir des lignées avec une forme particulière d'épithélioma ou de sarcome réapparaissant à des intervalles réguliers et affectant toujours le même organe; d'autres lignées avec fréquence d'une certaine forme de tumeur (sarcome ou épithéliome) sans prédilection nette pour un organe; d'autres encore

Fig. 105. — *Tumeur mammaire de la chatte.* (Coll. du prof. G. Petit, d'Alfort). On voit en A la tumeur.

faisant de préférence des métastases dans tel ou tel organe; des lignées enfin avec toutes les formes possibles de cancer à côté d'autres complètement indemnes. Ces observations amenèrent Miss Slye à conclure à une *hérédité cancéreuse rigoureusement spécifique* quant à l'organe ou à la tumeur, à côté d'une hérédité cancéreuse d'un caractère non moins intense, mais plus général : celle-ci provenant de lignées hybrides, issues du croisement de lignées à rendement cancéreux différent.

Fig. 106. — *Epithélioma mammaire primitif de la souris avec métastase hépatique* (Clunet). (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris).

Ces recherches ont abouti aux résultats suivants : Par des expériences de croisement, confirmées d'ailleurs par Loeb (de Buffalo) on a pu constater que l'hérédité cancéreuse suit le type de transmission par mélange des caractères des parents, suivant la loi de Mendel. Ainsi, dans la descendance de croisements à hérédité cancéreuse unilatérale d'un des parents, on constate : une lignée cancéreuse, une lignée non cancéreuse et deux lignées hétérozygotes. Dans celles-ci l'hérédité cancéreuse est une fois dans la *dominante*, c'est-à-dire avec tendance à réapparaître chez la plupart des descendants, une fois dans la *récessive*, c'est-à-dire avec tendance à disparaître chez les descendants. Par le croisement de lignées à hérédité cancéreuse forte (dans la dominante) et faible (dans la récessive), on note, par addition des deux caractères, une prédominance de la lignée forte (par accentuation

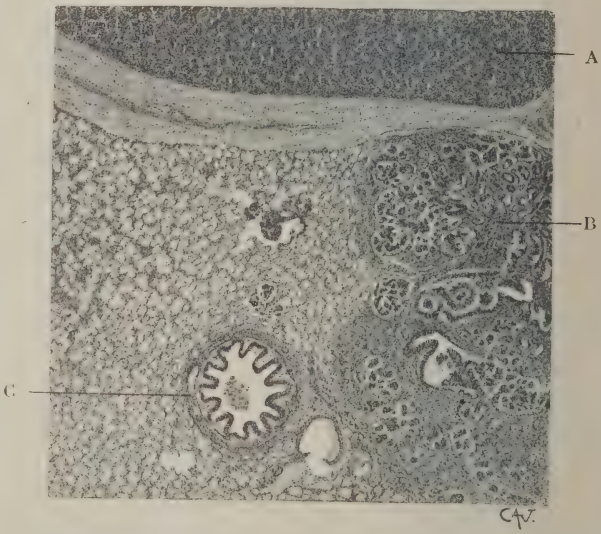


Fig. 107. — *Epithélioma primitif du poumon chez la brebis* (Roussy). (Gr. 20/1). A. Noyau néoplasique en voie de formation. — B. Volumineux nodule néoplasique. C. Bronche.

de la dominante) et une légère prévalence de la lignée maternelle qui peut troubler le résultat.

Le **Rat**, comme la souris fait souvent des tumeurs spontanées. Ici, c'est le sarcome qui prédomine, sous deux formes : sarcome à type fuso-cellulaire, à cysticerques (Borrel), et sarcome de la glande thyroïde survenant d'une façon endémique. L'épithélioma, d'abord très peu connu, a été bien étudié par Fibiger et ses élèves qui en ont publié des cas au niveau de la langue et de l'estomac; ces auteurs ont pu préciser l'étiologie de ces tu-

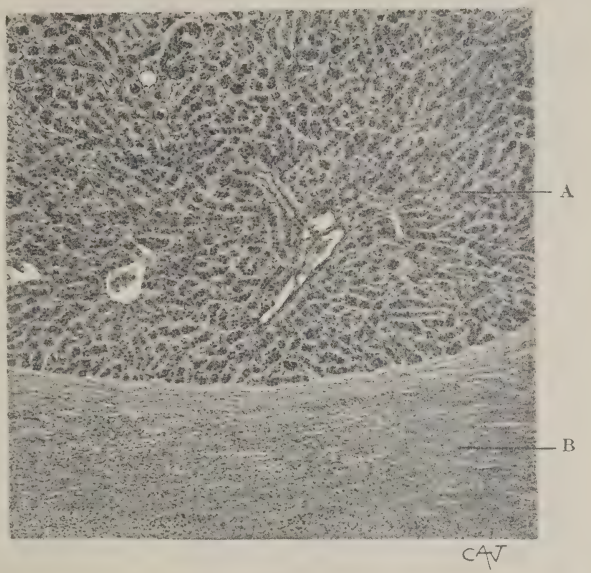


Fig. 108. — *Epithélioma primitif du foie chez la brebis* (Roussy). (Gr. 50/1).

A. Epithélioma trabéculaire. — B. Foie dont les travées sont refoulées par suite du développement de la tumeur.

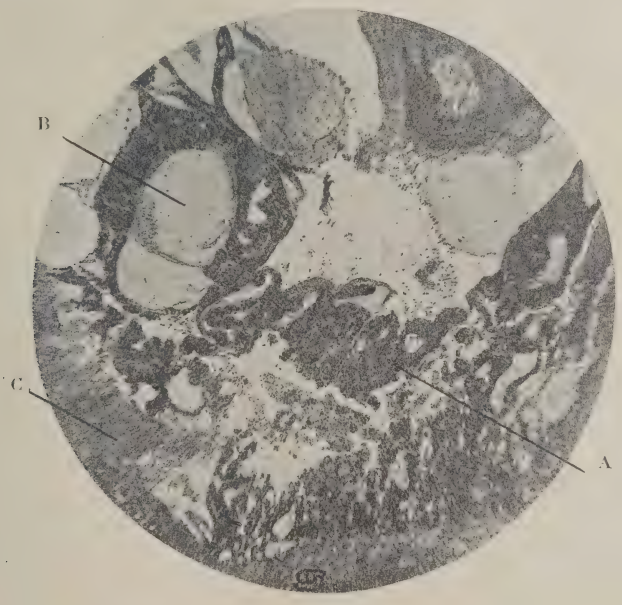


Fig. 109. — *Epithélioma de la glande mammaire de la souris*. (Roussy.)

A. Noyaux tumoraux formés d'acini épithélioma. — B. Kyste entouré de travées épithéliales. — C. Zone de nécrose et d'hémorragie. (Même pièce que fig. 106).

meurs par des expériences très ingénieuses sur lesquelles nous aurons à revenir.

Le **Lapin** a été rarement trouvé porteur de cancers ; cependant on connaît chez cet animal l'épithélioma du rein (Lubarsch), de la mamelle (Masson), du pancréas (Petit) et le cancer de l'utérus dont un exemple a été étudié par Pierre Marie et Aubertin (épithélioma glandulaire chez une lapine de 12 ans) et un séminom, que Paine et Peyron ont pu greffer en série sur une génération.

Fig. 110. — *Sarcome polymorphe dérivant d'un épithélioma mammaire; 6e passage* (Clunet).
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Paris).

Personnellement nous avons publié avec G. Petit l'observation d'un volumineux épithélioma du rein chez une lapine.

Chez le **Cobaye**, le cancer est rare; on n'en rencontre pas chez nos sujets de laboratoire. A part des tumeurs assez particulières, généralement bénignes, qui se développent par parthénogénèse des ovules ovariens et forment des tumeurs comparables au chorio-épithéliome humain, on connaît 3 cas de sarcomes fusocellulaires qui ont pu être inoculés jusqu'à 6 générations successives (Lubarsch, Jones).

2. ***Mammifères sauvages.*** — Le cancer semble être plus rare chez les animaux sauvages que chez les animaux domestiques, à tel point que longtemps on a nié son existence. On a cru pouvoir expliquer ce fait par la différence de nutrition et c'est ainsi que s'est créée la théorie du sel qui favoriserait le cancer et dont l'alimentation des animaux sauvages serait dépourvue. Mais peu à peu les cas étudiés dans les jardins zoologiques, puis les trouvailles de tumeurs chez les animaux des grandes chasses ont augmenté la statistique restée malgré tout encore très réduite.

C'est ainsi que le **Singe**, chez qui on peut voir cependant la plupart des maladies de l'homme, ne fait que très rarement du cancer. Quelques rares cas d'épithéliomas d'origines très diverses, quelques tumeurs bénignes sont le bilan de plusieurs milliers d'observations.

D'autres animaux sauvages, tels que le **Lion**, le **Tigre**, l'**Ours**, le **Rhinocéros**, l'**Éléphant**, le **Kangourou** et le **Cerf** ont été trouvés porteurs d'épithéliomas et de sarcomes dans presque toutes les parties du corps.

3. Le ***Cancer des Oiseaux*** est connu de longue date ; il existe chez toutes les espèces d'oiseaux, aussi bien carnivores que fructivores et à tous les

âges. Pendant longtemps, on étendit par trop le cadre de ces tumeurs, en y rangeant par exemple une affection très fréquente chez les gallinacés et les pigeons, la *variole des poules*. On sait aujourd'hui que cette affection, caractérisée par des nodules de la grosseur d'un grain de mil dus à une hyperplasie de l'épithélium malpighien, est provoquée par un parasite sur la nature exacte duquel on discute encore.

Les premières observations, déjà anciennes, de cancer chez les oiseaux furent faites en 1845 par Loyer et Rousseau, sur des aigles et des vautours ; aussi crut-on pouvoir incriminer à cette époque l'élément de nutrition ou

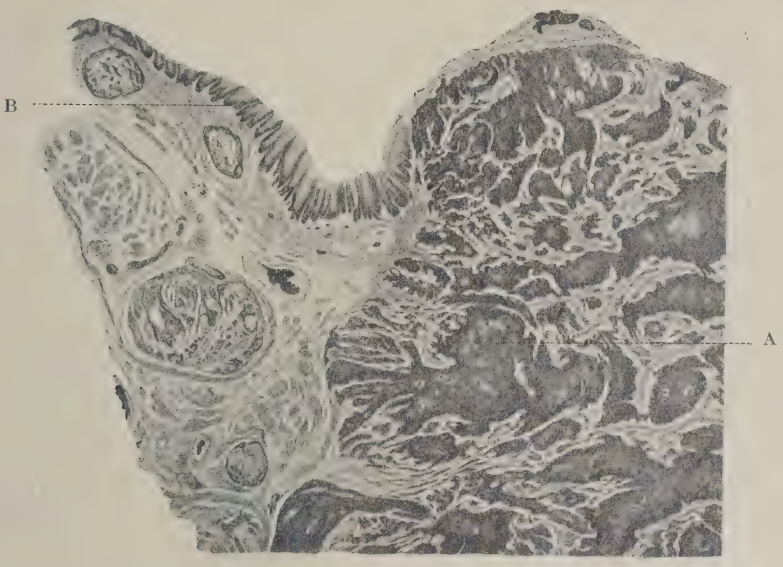


Fig. 111. — *Epithélioma pavimenteux de la cavité buccale chez le poulet.* (Gr. 15/1). (D'après Murray).
A. Boyaux épithéliaux. — B. Epithélium buccal.

l'âge comme facteur étiologique du cancer, d'autant plus qu'on ignorait absolument son existence chez d'autres oiseaux. Aujourd'hui on connaît le cancer des oiseaux sauvages comme ceux des oiseaux de basse-cour ou de volière, et on sait que le perroquet vivant très vieux, fait surtout de l'épithélioma.

Cancer des gallinacés. — D'après des statistiques récentes faites dans de grands centres de recherches, les tumeurs des gallinacés semblent être assez fréquentes. Les tumeurs bénignes sont du type conjonctif : le fibrome et le fibro-myxome péritonéal, les ostéomes et les chondromes en forment le principal contingent. Les tumeurs malignes, au contraire, sont le plus souvent d'origine épithéliale. Ce sont, avant tout, les *épithéliomas de la crête du coq*, et celui du *métatarse*, épithélioma pavimenteux à métastases pulmonaires fréquentes et greffé habituellement sur une maladie kératosique du pied, due à un sarcopte acarien et apparaissant d'une façon endémique à la suite de ce parasite dans certains élevages. D'autres parasites du genre aca-

rien ont été trouvés au sein d'une tumeur myxosarcomateuse par Mercier et il y a peu de temps Teutschlaüder a observé chez le pigeon une tumeur du type sarcome, associée à une prolifération épithéliale du type « épithélioma contagiosum » et à un nématode du type *Dispharagus*.

Toutes les formes de tumeurs connues chez l'homme ont été également observées chez les gallinacés. Nous nous bornerons à ne mentionner que celles qui présentent un intérêt particulier. Ce sont : les *folliculomes* originaires du vitellus ovarien ; les *tumeurs embryonnaires* dont Borrel et Masson ont publié un cas au niveau du rein chez le coq ; l'*adéno-papillome de la panse du paon*, tumeur très envahissante, prenant son origine au niveau d'une glande muqueuse ; les lymphomes et les syndromes leucémiques, c'est-à dire les tumeurs de l'appareil hématopoïétique avec ou sans retentissement sur le sang.

Enfin Peyton Rouss a décrit en 1911 chez la poule une tumeur du type sarcome fuso-cellulaire qu'il a pu reproduire en série par greffes, puis par filtrat chez des poules de la même famille (Plymouth Rocks) et qu'on appelle couramment dans les laboratoires le *sarcome infectieux* de Peyton Rouss.

ANIMAUX A SANG FROID

Chez les animaux à sang froid, les trouvailles de tumeurs sont extrêmement rares, ce qui peut être dû en partie à ce que peu de zoologistes ou de vétérinaires y ont porté leur attention et à ce que souvent, on confond le cancer avec des pseudo-tumeurs inflammatoires.

Cependant ces recherches sont d'autant plus intéressantes qu'elles ont fourni une large contribution à la notion de l'étiologie et de l'épidémiologie des tumeurs. On a longtemps cru, à la suite des travaux de v. Hansemann, que le cancer n'était susceptible de se développer que chez des animaux avec puissance régénératrice faible, c'est-à-dire capables de remplacer des tissus, mais non des organes. Les animaux inférieurs à puissance régénératrice assez forte pour aboutir à la reproduction d'un organe complet, d'un membre ou même d'un individu — disait-on — ne faisaient pas de cancer ; les animaux supérieurs, incapables de reproduire des formations organiques complètes, faisaient au contraire facilement des tumeurs. Cette hypothèse que nous ne faisons que rappeler en raison des vues intéressantes qu'elle comportait, se trouve aujourd'hui infirmée par les faits tirés de l'observation des animaux inférieurs.

Dans la famille des **Reptiles** on ne connaît jusqu'à présent qu'un cancer de l'ovaire chez un *serpent* et un goitre cancéreux (discutable) chez une *tortue*.

Amphibies. — Parmi les cas publiés de tumeurs spontanées de la *grenouille*, un examen minutieux n'en a laissé subsister qu'une vingtaine comme étant indiscutables. Celles-ci concernent surtout les ovaires, et les reins, moins souvent les téguments ou d'autres organes ; ce sont soit des sarcomes, soit des épithéliomes, soit des tumeurs bénignes (adénomes, Pentimali, Secher, Eberth). Chez la *salamandre* on a publié un cas de

cancer du testicule avec métastases viscérales, fait tout à fait exceptionnel chez les amphibies, et deux tumeurs des téguments (Murray).

Chez les ***Poissons***, les tumeurs semblent être assez fréquentes, même si l'on a soin d'en excepter les fausses tumeurs parasitaires qui sont d'observation courante. Buignon d'abord, puis Plehn et Pick qui ont particulièrement étudié des tumeurs chez les poissons, ont pu dresser une longue liste de cas comprenant la plupart des tumeurs déjà connues chez les autres animaux. Ces auteurs ont en outre insisté sur le caractère infectieux de la

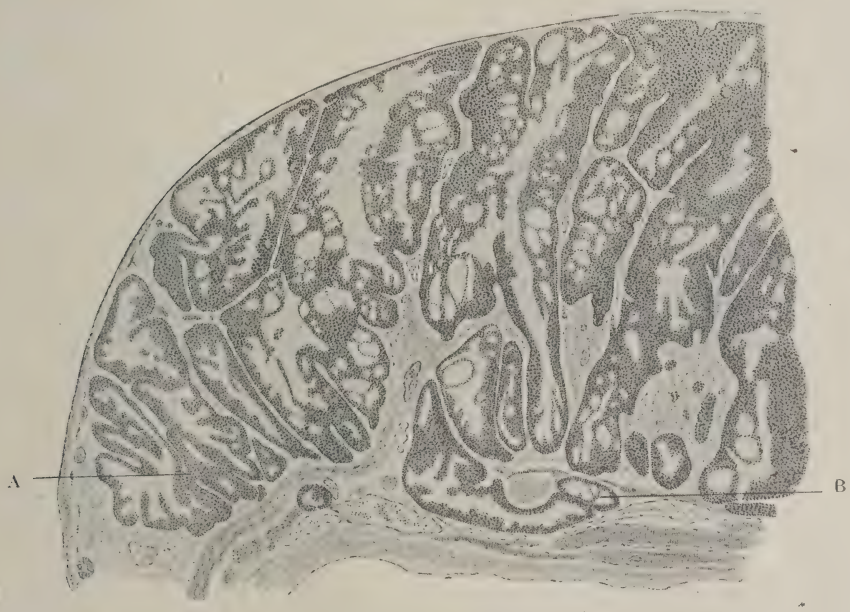


Fig. 112. — *Adéno-épithéliome des glandes de la peau chez la grenouille.* (Gr. 35/1). (d'après Murray).
A. Travées néoplasiques pseudo-glandulaires qui, en B, envahissent les muscles sous-dermiques.

variole des poissons, surtout fréquente chez le *barbeau*, dont les néoformations papillaires ou kératosiques deviennent parfois malignes.

La distinction entre les tumeurs inflammatoires et le cancer est d'autant plus difficile, chez ces animaux que normalement la couche épidermique forme des bourgeons profonds qui s'enfoncent irrégulièrement dans le derme. L'absence de lymphatiques et la rareté des métastases rendent encore plus épineux le diagnostic entre une tumeur inflammatoire et une tumeur maligne parce que les tissus permettent aux deux un envahissement presque égal.

La *carpe*, le *goujon*, le *brochet* ont été trouvés porteurs d'épithéliomas, de sarcomes fuso-cellulaires, d'ostéo-chondro-sarcomes et de diverses autres tumeurs.

Les tumeurs des **Salmonidés** ont fait l'objet de nombreuses études depuis 1885. A cette époque Bonnet signala pour la première fois l'appari-

tion d'une tumeur du fond de la bouche et des branchies chez une truite d'un petit lac de la Haute-Bavière. Cette observation resta d'abord sans grand retentissement, quoiqu'on ait cité en Allemagne quelques cas semblables. Mais vers le début de ce siècle, et surtout en 1903 et 1904, apparut subitement aux États-Unis, une épizootie qui fit d'importants ravages dans les grands lacs des États du Nord. Le Gouvernement américain s'émut de l'importance économique que pouvait avoir cette épizootie et une Commission d'hygiène dirigée par Gaylord, Clowes et Harwey fut chargée de faire une enquête. En 1907 et 1910 elle publia le résultat de ses recherches qui concluaient à la présence d'un *épithélioma du corps thyroïde*, produisant parfois des métastases dans les viscères et détruisant sur une grande étendue les organes antérieurs du poisson porteur de la tumeur.

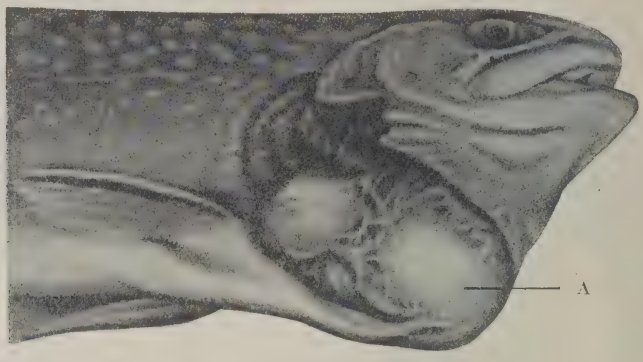


Fig. 113. — *Tumeur thyroïdienne de la truite.*
(d'après Gaylord). En A, la tumeur.

Ces auteurs précisèrent le caractère nettement endémique de cette tumeur et montrèrent qu'un traitement approprié au sublimé et à l'iode, en dissolution faible, était capable de supprimer le fléau. Les éleveurs avaient jeté en peu de temps sur le marché une quantité énorme de poissons avariés dont on fit des conserves. Les journaux s'emparèrent de ces faits et parvinrent à effrayer le public peu satisfait d'avoir mangé du cancer frais ou en conserve ! — Une campagne de presse s'ensuivit et il fallut le concours des hommes de science, de tracts et de conférences publiques pour calmer l'opinion.

Chez d'autres poissons d'eau douce on a trouvé des *odontomes* (tumeurs embryonnaires mortelles par les déformations qu'elles produisent) et des sarcomes, surtout au niveau du foie où ils s'accompagnent souvent de parasites.

Chez les poissons d'eau de mer, Bashford et Murray ont étudié de nombreux épithéliomas ou sarcomes, en particulier chez le *cabliau* et le *hareng*, et la plupart des musées d'Anatomie pathologique des universités anglaises en comptent des exemplaires dans leurs collections.

Chez les **cyclostomes** il ne semble pas qu'on connaisse de cancer jusqu'à présent.

Les **invertébrés** ont également, jusqu'à ces derniers temps, passé pour être indemnes de cancer.

Cependant on a signalé la présence de tumeurs myxomateuses chez certains **mollusques** et en particulier chez les **huitres**. Etant donné la consistance flasque et gélatineuse des tissus de ces animaux, il est difficile de se prononcer sur l'envahissement et l'infiltration de ces tumeurs, le caractère indifférencié de leurs cellules fait cependant songer au cancer.

Les **insectes** ont fourni tout récemment une contribution très intéressante à la pathologie du cancer. Bridges en 1916, dans une revue très complète sur la pathologie des larves de la *Drosophila melanogaster* (mouche à fruit ou à vinaigre, ampelophila, très répandue), attira le premier l'attention sur les tumeurs constatées chez ces animaux.

Parmi les maladies de ces larves, l'une consiste en une tumeur mélanique de nature indéterminée dont Miss Starck vient de poursuivre l'étude. Il s'agit d'excroissances cellulaires anormales, formées au centre, de cellules arrondies, fusiformes ou polyédriques, à la périphérie de cellules aplaties et imprégnées de pigment noir. Ces tumeurs de nature épithéliale sont surtout localisées au niveau du ganglion nerveux du proventricule, aux dépens duquel elles prennent probablement leur origine, pour s'étendre le long des filaments nerveux, vers les glandes salivaires. Elles sont irrégulièrement disposées, peuvent former jusqu'à 15 nodules distincts et font des métastases par voie sanguine. L'insecte porteur de cette tumeur meurt toujours avant la pupation. La tumeur est transparente au moment de son apparition, elle devient ensuite opaque et brune, puis noire. Cette évolution met 48 heures pour aboutir à la mort de l'insecte.

Il s'agit donc d'une tumeur peut-être infiltrante, peut-être métastasante, mais sûrement mortelle. Les rayons X n'ont aucune influence sur son évolution. Les greffes très difficiles et s'accompagnant d'une mortalité de 90 à 99 pour 100 empêchent des larves précédemment saines de puper, l'extirpation de la tumeur fait survivre l'insecte pendant 24 heures. Des cultures dans la solution de Locke de tissu tumoral inoculées, ont provoqué la mort; les expériences de cultures sur gélose et bouillons restèrent complètement négatives. Miss Starck remarqua que les larves malades, avec taches noires, représentaient exactement un quart des larves et qu'elles étaient toutes du sexe mâle. Elle rechercha alors les femelles susceptibles de pondre des œufs à larves tumorales et nota que ces femelles, avec yeux foncés, donnaient 56 pour 100 de mouches adultes des deux sexes, tandis que les femelles « normales » à yeux blancs en donnaient 77 pour 100 c'est-à-dire, — en tenant compte de la perte régulière d'un quart — 25 pour 100 de plus que les premières. D'autres recherches très intéressantes montrèrent que l'hérédité cancéreuse suivait exactement la loi de Mendel.

Peu après, Miss Stark put étudier une deuxième tumeur chez les Drosophiles. Celle-ci bénigne n'empêche ni le développement, ni la pupation, ni la procréation. Elle se compose comme la première de cellules polygonales ou arrondies qui se chargent de pigment et prennent leur origine dans des cellules hypodermiques épithéliales. La tumeur siège dans le 12e ou 13e segment, souvent dans plusieurs. Comme elle se rencontre aussi bien chez

les femelles que chez les mâles, et que le croisement de deux porteurs produit régulièrement des générations à tumeurs, Miss Stark localise la tumeur à un 3e chromosome neutre.

La tumeur peut être enlevée et transplantée, mais même délivrées de leur tumeur les mouches donnent une descendance également porteur de tumeur. Le développement des mâles et femelles se fait normalement et il ne leur manque que l'organe dont le rudiment a été remplacé par la tumeur.

Ces expériences très intéressantes sont encore trop récentes pour permettre de se faire une opinion définitive. Le caractère de la transmission héréditaire rappelle les résultats obtenus dans le croisement des souris par Miss Slye et Loeb; mais dans les expériences de ces auteurs, la proportion d'animaux cancéreux est plus forte et elle est très variable. Chez les Drosophiles mélaniques caractérisées zoologiquement par la prédominance des caractères pigmentaires, les tumeurs sont uniquement pigmentaires: elles sont rigoureusement héréditaires dans une proportion fixe, identique au mendélisme. Tower a montré qu'on pouvait, au moyen de changement de température dans les élevages, obtenir chez un coléoptère le *Leptinotarsa decemlineata*, des mutations différant par leur degré de pigmentation. Il est donc possible que chez les Drosophiles il s'agisse également de mutations pigmentaires. Les uns, descendant de femelles à yeux clairs, font des tumeurs localisées, bénignes; les autres, descendant de femelles mélanosées, à yeux foncés, sont réduites d'un quart, par l'apparition en dominante d'une mutation pigmentaire provoquant une tumeur incompatible avec la vie. Ces tumeurs sont donc des malformations embryonnaires, des naevi, dont la nature cancéreuse reste à démontrer.

En quoi la connaissance du cancer des espèces animales peut-elle servir à l'étude du cancer en général. — Le cancer des animaux et celui de l'homme sont-ils une même maladie ou deux maladies différentes? Telle est la question qu'il y a lieu de poser tout d'abord en essayant de dégager la réponse de l'étude que nous venons de faire du cancer chez les animaux.

Si pendant longtemps l'identité du cancer animal et humain fut controversée à la suite des travaux de v. Hansemann du point de vue morphologique, de Blumenthal du point de vue biologique, de Roger et Gilbert du point de vue clinique, la question paraît aujourd'hui définitivement résolue dans le sens de l'affirmative.

Au début des recherches sur le cancer dans la série animale, on avait tendance à limiter cette identité aux mammifères seulement, puis peu à peu on l'étendit d'abord aux oiseaux, puis à toutes les classes de vertébrés. Enfin des travaux récents ont fait connaître l'existence du cancer chez les invertébrés.

Il faut admettre aujourd'hui, avec Bashford, Plique, Borrel et Gabriel Petit que le cancer des animaux est essentiellement identique au cancer de l'homme. Son siège est aussi varié, ses caractères macroscopiques et microscopique, sa pathogénie, son évolution, sa généralisation sont absolument semblables (IIe Conf. intern. du Cancer, Paris, 1910).

Il ressort de ces faits une donnée de la plus haute portée biologique et qui mérite d'être mise en valeur, à savoir *que le cancer est une maladie commune à l'homme et aux animaux*. De cette notion ont découlé une série de recherches et une foule de résultats du plus grand intérêt, touchant au problème biologique du cancer, et dont nous devons à Ehrlich, à Bashford, à Borrel, d'avoir été les initiateurs.

Admettant comme acquise la notion de l'identité des néoformations tumorales, animales et humaines, nous pouvons maintenant nous demander si, dans la foule des documents fournis par la pathologie comparée, il est possible de puiser quelque élément susceptible d'éclairer les points les plus intéressants touchant à l'étiologie et à la pathogénie des tumeurs.

Du point de vue de la **fréquence** relative des différents types de tumeurs, on sait que chez l'homme les tumeurs bénignes sont plus fréquentes que le cancer alors que c'est l'inverse chez les animaux.

Tableau indiquant la fréquence du cancer chez l'homme et quelques mammifères (d'après Sticker).

Sur 100 cancers.

	HOMME		CHEVAL		BOVIDÉS		CHIEN	
	Mâle.	Femelle.	Mâle.	Femelle.	Mâle.	Femelle	Mâle.	Femelle.
Téguments.	17,4	32,2	36,1	43,5	36,3	4,6	45,0	93,0
Appareil génital	12,8	31,2	22,2	23,0	45,5	42,0	42,6	4,9
— digestif.	74,3	34,9	16,6	8,3	9,0	14,0	6,0	0,8
— respiratoire. . .	2,1	0,3	15,2	16,6	9,0	4,6	3,5	0,5
Autres organes.	4,2	1,1	9,2	0,2	—	4,6	2,4	0,2

Tableau indiquant les rapports de fréquence des tumeurs bénignes chez les animaux (d'après John et Wolf).

	Total des tumeurs.	Fibromes.	0/0	Lipomes.	0/0	Myxomes.	0/0	Chondromes.	0/0	Ostéomes.	0/0	Proportion des tumeurs bénignes e malignes.	
Cheval.	250	27	10,8	6	2,9	1	0,4	4	1,6	1	2	1	6,1
Bovidés	417	18	4,3	8	1,9	3	0,7	13	3,1	0	2	1	9,5
Porc.	92	4	4,3	1	1,0	0	0	7	7,6	0	0	1	7,6
Chien.	209	16	7,2	2	1,0	3	1,4	4	1,9	3	1	1	7,2

Quant à la **forme histologique**, il ressort des observations publiées par les auteurs que le *sarcome* est beaucoup plus fréquent chez l'animal que l'*épithélioma*, ceci contrairement à ce qui se passe chez l'homme. A ce propos, il y a lieu de faire une réserve et de se demander si on n'a pas fait peut-être trop facilement le diagnostic de sarcome en présence de tumeur très atypique dont l'origine épithéliale est souvent difficile à démontrer. Personnellement nous pensons (Roussy) qu'en anatomie pathologique

humaine, on porte trop facilement le diagnostic de sarcome au niveau d'un parenchyme glandulaire, chaque fois que la tumeur ne rappelle pas de près une structure épithéliale ; aussi croyons-nous que le sarcome est loin d'être aussi fréquent que l'épithélioma au niveau des parenchymes contrairement à ce que semblent prouver les statistiques actuelles. En est-il autrement chez l'animal ? C'est possible, mais il serait prudent de serrer de près les faits avant de conclure.

Il est de notion classique d'admettre que chez l'homme il y a un **âge** optimum pour le cancer qui, rare chez l'enfant ou l'adolescent, est surtout fréquent pendant la 2e partie de la période adulte (entre 40 et 60 ans). En est-il de même chez l'animal ? — De prime abord, en raison de la différence de longueur de vie si variable suivant les espèces animales, il paraît difficile de répondre à cette question. Néanmoins, en prenant comme base dans la série animale l'évolution physiologique et le terme du développement (6 semaines pour une souris, 3 à 4 ans pour le cheval, 15 à 20 ans pour l'homme, etc.), c'est-à-dire l'âge de maturité, on remarque que la courbe de fréquence du cancer pour chaque espèce animale est très sensiblement parallèle à celle de l'homme. Les différences apparentes proviennent donc vraisemblablement de ce que l'animal meurt rarement de vieillesse, exception faite pour certains animaux domestiques comme le chien, le chat, le perroquet, le canaris. Il était donc logique de se demander si, en plaçant les animaux dans des conditions de vie et d'hygiène analogues à celles de l'homme, en leur permettant ainsi d'atteindre leur vieillesse, on ne verrait pas le cancer se développer. A cette question les recherches récentes de Miss Slye ont apporté, du moins pour ce qui concerne la souris, des documents très importants et des résultats qui démontrent que c'est uniquement par addition de causes favorisantes, que l'âge provoque une plus grande fréquence de cancers.

La notion du **sexe** n'a donné jusqu'ici que peu de renseignements chez les animaux. Bashford notait bien la plus grande fréquence du cancer de la mamelle chez la femelle (exception faite pour le chien), mais dans les statistiques globales publiées par les auteurs on ne retrouve pas mentionnée la prédominance des tumeurs malignes chez la femelle, alors qu'on le sait, celle-ci semble évidente chez la femme.

Par contre si on recherche le **siège** de prédilection des cancers chez les

Tableau indiquant les principaux sièges de cancer uro-génital chez les animaux (d'après Sticker).

Sur :	332 CHEVAUX	78 BOVIDÉS	8 MOUTONS	766 CHIENS	21 CHATS	12 PORCS
Rein	29	10	—	19	—	7
Vessie	14	9	—	9	—	—
Testicule	13	1	—	18	—	—
Prostate	1	—	—	10	—	—
Ovaire	4	16	—	3	1	—
Utérus	8	16	—	6	—	—
Vagin	7	2	—	6	—	—

animaux, on voit que ceux-ci frappent avec une prédilection évidente les téguments externes et le système uro-génital. Chez tous les mammifères, en effet, le cancer de la peau, celui des glandes annexes, comme la glande mammaire, ceux du rein ou des organes génitaux sont de beaucoup les plus fréquents, ainsi que le montre le tableau ci-contre.

C'est là une différence à noter avec ce qui se passe chez l'homme où le cancer du tube digestif, et notamment de l'estomac, est de beaucoup la tumeur maligne la plus commune. La nature des éléments ingérés, les nombreux corps étrangers de toutes sortes avalés par les animaux devraient, semble-t-il, par les traumatismes qu'ils créent, favoriser au contraire chez eux la localisation du cancer au niveau des voies digestives. Or, il n'en est rien et ce fait n'est pas sans intérêt si on se rappelle l'importance attachée par les auteurs aux traumatismes en général, traumatismes brusques ou traumatismes lents et répétés, dans l'apparition des néoplasies. Pour ceux qui, comme nous (Roussy), pensent que le rôle des traumatismes brusques dans l'apparition du cancer est sinon nulle, du moins très problématique, que celui des irritations chroniques est une cause prédisposante, et rien de plus, les faits fournis par la pathologie comparée méritent d'être pris en valeur comme favorables à notre opinion.

En est-il de même pour les rapports des tumeurs avec les **parasites**? Une foule de travaux dus à Borrel, à Fibiger, à Stahr et à d'autres auteurs semblent démontrer que le rôle des parasites facilite l'apparition du cancer.

Borrel s'est particulièrement fait le défenseur de cette opinion. Partisan de la théorie infectieuse du cancer, il s'est efforcé de démontrer le rôle joué par les parasites comme vecteur de l'agent de la maladie ; c'est dans la pathologie comparée qu'il a puisé la plupart de ses documents en montrant l'association du cancer avec des nématodes du foie chez le rat, avec l'ankylostome de l'intestin chez le cheval. D'après Apolant, Fibiger, Boveri et Yamagiwa les parasites agissent surtout par l'élimination de produits chimiques.

L'étude du cancer chez les animaux, surtout dans ses acquisitions les plus récentes, semble nous apporter des notions dignes d'intérêt, concernant la **contagiosité**, la **nature épidémique** ou **endémique** de certaines variétés de tumeurs. C'est là une question qui a suscité de nombreuses controverses, et pour ce qui concerne l'homme nous avons vu qu'à l'heure actuelle l'immense majorité des auteurs refusent au cancer toute origine contagieuse. Aussi la présence de véritables épidémies de cancer chez l'animal comme celles des *salmonidés*, de la *caroncule du bœuf*, du *métatarse de la poule* frappant des poulaillers entiers, ont-elles pu exciter la sagacité des auteurs. Et l'on s'est demandé s'il s'agissait de cancer à proprement parler ou au contraire de pseudo-tumeurs inflammatoires?

Borrel avait le premier relevé les épidémies de cancer chez les souris et insisté sur le rôle joué par les cages à cancer. Mais des investigations ultérieures et minutieusement poursuivies par Bashford en particulier, il ressort que cette opinion est erronée. La prédominance effective d'animaux cancéreux dans certaines cages peut trouver différentes explications : d'abord il s'est toujours agi de cages particulièrement mal tenues et les

parasites nombreux ont pu provoquer des pseudo-tumeurs inflammatoires, diagnostiquées comme tumeurs par certains et trop souvent interprétées par les auteurs dans un sens conforme à leur propre tendance ; ensuite les pseudo-tumeurs ont facilement pu engendrer de véritables tumeurs chez des animaux si fréquemment atteints de cancer comme le rat et la souris. Enfin Bahsford a bien démontré que les animaux cancéreux étaient presque tous âgés et que se trouvant à l'âge du cancer, ils auraient fait du cancer dans n'importe quelle cage.

C'est aussi l'avis de Condamin, Slye, Wells, Apolant qui ont montré que la notion des « cages à cancer » ne résistait pas à une enquête rigoureuse.

On arrive donc à cette conclusion que jusqu'ici l'étude du cancer chez les animaux n'a apporté aucun fait démonstratif de la contagiosité des tumeurs malignes.

D'autre part des recherches très intéressantes poursuivies dans ces dernières années par des auteurs tels que Loeb, Slye, Stark, Plehn viennent donner à la notion de l'hérédité un regain d'actualité. Miss Slye admet non seulement l'hérédité du cancer en général chez la souris mais encore la spécificité de cette hérédité. C'est ainsi que des souris atteintes de cancer primitif ou secondaire du foie ont pu produire des lignées chez lesquelles des tumeurs de même aspect et de même nature s'observent fréquemment. De plus, dans certaines lignées, tel organe fera plus particulièrement du cancer secondaire et fixera par exemple ses métastases au niveau du poumon, tel autre au niveau du foie.

Loeb admet plutôt une hérédité de la tendance au cancer que du cancer lui-même.

Ce sont là des faits indiscutables, bien observés dont il est impossible de ne pas tenir compte désormais dans la discussion de l'hérédité du cancer.

§ 2. — LE CANCER EXPÉRIMENTAL

Si les premières recherches expérimentales sur le cancer sont très anciennes et remontent à plus d'un siècle et demi, ce n'est guère que depuis une vingtaine d'années que, reposant sur des bases réellement scientifiques, elles ont pris droit de cité dans le cadre de la pathologie expérimentale.

Les recherches expérimentales sur le cancer ont suivi deux voies bien distinctes dont les effets réciproques ont retenti l'une sur l'autre et ont abouti à des résultats, sinon définitifs, du moins des plus importants pour la pathologie humaine et pour la thérapeutique du cancer.

La *première* est celle des greffes cancéreuses. Posée pour la première fois à une époque où l'on ignorait tout de la pathologie comparée des tumeurs et de leur spécificité suivant les espèces, comme d'ailleurs des greffes de tissus en général, elle devait conduire d'abord à des échecs. Ce fut le cas des tentatives de transplantation de tumeurs de l'homme à l'animal et ce n'est que bien plus tard que la connaissance plus précise des tumeurs animales et les notions régissant les greffes de tissu firent changer l'orientation

des recherches pour aboutir à des résultats intéressants. Actuellement on tend de plus en plus à éliminer tous les facteurs inconnus et à étudier le développement des tissus cancéreux dans des conditions précises et modifiables à volonté. C'est pourquoi on se sert de milieux artificiels qui permettent mieux de juger de leur influence sur l'évolution de la culture.

La *deuxième* voie, quoique plus récente que la première, est déjà plus féconde dans ses résultats. Prenant son point de départ dans les hypothèses émises sur l'origine des tumeurs, elle cherche à réaliser la production du cancer chez l'animal en provoquant son apparition spontanée.

I. — LES GREFFES DU CANCER

Historique.

A. ***Greffe de l'homme à l'animal.*** — La question du cancer expérimental apparaît pour la première fois en France en 1773. L'Académie des Sciences de Lyon mit au concours le sujet suivant : « Recherches sur les causes du virus cancéreux, sa nature, ses effets et les meilleures méthodes pour l'éviter. » Bernard Peyrilhe remporta le prix. Il avait réussi à transplanter des tumeurs de l'homme à des chiens qui présentèrent des granulations tumorales infectées, lentes et profondément ulcérées ; les animaux succombèrent, les uns à des infections généralisées, les autres furent abattus par une servante compatissante. Longtemps ce fait resta isolé et ce n'est qu'en 1850 qu'un second expérimentateur, Folin, injecta de l'extrait de tumeur humaine dans la veine jugulaire d'un chien ; il trouva 15 jours plus tard un noyau cancéreux dans le cœur de cet animal. Ces recherches datant d'une époque où le diagnostic histologique des tumeurs reposait sur des bases bien fragiles n'ont aujourd'hui qu'un intérêt historique.

A partir de 1850 les tentatives de transplantation du cancer de l'homme à des animaux sont nombreuses. C'est ainsi que Lebert et Wiss greffent du cancer sur le lapin, Fischl du sarcome mélangé de mélanome sur le rat. Duplay, Cazin et Poulowsky du sarcome, mais toutes ces greffes n'aboutirent qu'à des processus inflammatoires ou à la résorption pure et simple du cancer inoculé. C'est pourquoi on abandonne peu à peu les types classiques de tumeur, pour se servir de tissus néoplasiques dont l'évolution rapide et maligne fait supposer une « infectiosité » et une « force de croissance » particulières. C'est dans ce but que Roux et Metchnikoff utilisèrent le mélanome pour des greffes sur le singe. A leur suite, de nombreux auteurs inoculent les tumeurs pigmentaires chargées de mélanine et aboutissent à des granulomes pigmentés (tatoués) qu'il est difficile de différencier des mélanomes vrais, même en disposant de moyens techniques plus perfectionnés. C'est ainsi que Lang vit, 6 semaines après l'injection de quelques gouttes de bouillie de mélano-sarcome dans la rate d'un chien, mourir celui-ci de cachexie avec diffusion générale du pigment dans l'organisme. Cette expérience fut plusieurs fois reproduite dans la suite avec le même résultat (Jurgens, Bambelle, Fischer, Reale).

On essaye ensuite de varier le lieu d'implantation de la greffe et la com-

position de celle-ci, et l'on fait des injections de bouillie, de macération, de filtrats dans la moelle, le cerveau, la rate, le foie, le bassinet; les autopsies faites après 6 mois, un an et plus, révèlent des « tumeurs » dont la vérification microscopique manque le plus souvent. Ainsi Jurgens réussit à inoculer à l'animal une tumeur humaine de l'œil, ce qui lui permit de soutenir l'origine parasitaire du cancer. Il s'agissait d'une fausse tumeur inflammatoire, ainsi qu'on l'a démontré dans la suite.

Mayet, avec des macérations de tumeurs humaines diverses, dans de l'eau et de la glycérine, filtrées sur papier ou bougies, prétend obtenir par injections intra-veineuses de ces solutions des cancers du rein. L'absence de métastase, de contrôle microscopique et les conditions défectueuses d'expérimentation enlèvent à ces expériences toute valeur.

B. ***Greffes d'une espèce à une autre espèce.*** — a) *Sans succès.* Des expériences plus récentes et mieux conduites établirent définitivement l'impossibilité de greffer des tumeurs humaines sur des animaux d'espèce quelconque. De ces recherches, nous ne citerons que celles de Bartkiewicez, de Uhlenhuth et de Mac Connell qui greffèrent les tumeurs les plus variées de l'homme, du chien, du rat ou de la souris sur des singes, des chiens, des cobayes, des lapins, des bovidés, des rats et des souris sans jamais obtenir de tumeurs.

b) *Avec succès apparent.* — Cependant certains faits contradictoires rapportés dans ces dernières années méritent d'être discutés. Dagonet, en 1902, injecte sous le péritoine du rat, l'émulsion d'une métastase ganglionnaire d'un épithélioma lobulé récidivant de la verge de l'homme. Un an après il observe des nodules hépatiques et épiploïques formés également d'épithélioma lobulé, mais l'auteur relève lui-même quelques différences de structure qui empêchent d'identifier les deux tumeurs. Lewin inocule un cancer de l'ovaire d'une femme à un chien dont il avait préalablement vérifié l'état de la cavité abdominale au cours d'une laparotomie exploratrice précédente. L'animal étant mort après quelques mois, il note dans la cicatrice une tumeur considérable et dans le péritoine de nombreux nodules cancéreux. Par inoculation de cette tumeur à d'autres chiens, il obtient des greffes en série. Au microscope on observe cependant une tumeur endothéliomateuse très différente du cancer de l'ovaire primitif. Une seconde fois, Lewin peut reproduire sur 5 générations des nodules obtenus semblait-il par inoculation d'un cancer utérin de la femme, au rat.

Ces faits sont très difficiles à apprécier, d'autant plus qu'il s'agit d'expériences faites par des auteurs très au courant de l'expérimentation. Lewin a discuté lui-même la valeur de ses propres résultats qui, avec ceux de Dagonet, restent jusqu'ici uniques, et dans lesquels toute cause infectieuse semble pouvoir être écartée. Est-ce là la preuve de l'inoculabilité du cancer humain à l'animal et ces résultats démontrent-ils qu'on peut transmettre le cancer d'une espèce à une espèce différente? Il n'est pas possible encore de répondre par l'affirmative.

Les résultats d'inoculation du cancer à des espèces différentes, et notamment de l'homme à l'animal, doivent être en effet interprétés différemment

suivant l'époque où ils ont été obtenus. Ceux qui datent d'avant l'ère antiseptique doivent être considérés comme des granulomes infectieux, ce ne sont pas des cancers. Pour les autres, plus récents et fort peu nombreux, deux hypothèses sont à envisager :

Ou bien il s'agit d'une coïncidence fortuite de tumeurs analogues, éventualité qui semble pouvoir s'appliquer aux expériences de Dagonet.

Ou bien il s'agit d'une tumeur nouvelle due à l'irritation créée par la greffe et alors ces faits sont à rapprocher de ceux de Teutschlaender sur les tumeurs combinées du pigeon d'origine parasitaire et de ceux de Borrel des parasites qui se trouvent au sein de tumeurs.

Ces quelques faits ne viennent en rien infirmer les notions acquises à l'heure actuelle sur les greffes cancéreuses qui obéissent à des lois générales identiques à celles des greffes de tous les tissus ; c'est-à-dire qu'elles ne sont viables que sur des individus de même espèce.

Ces lois bien établies dans le domaine de la pathologie générale à la lueur des travaux d'Ollier et de Thiersch, devaient avoir un retentissement de la plus haute importance dans l'étude du cancer expérimental.

C. ***Greffes sur sujets de la même espèce.*** — Rappelons tout d'abord, pour mémoire, les quelques tentatives d'inoculations d'*homme à homme* restées heureusement très rares et qui furent pratiquées dans la première moitié du XIX^e^ siècle. Alibert fait de nombreuses inoculations de suc de squirrhe du sein, même sur lui, sans résultat ; un autre chirurgien, Senn, implante dans une blessure du mollet des fragments d'un cancer du pied sans plus de succès. Cornil rapporte à l'Académie de Médecine les expériences d'un chirurgien qui greffa avec succès un sarcome fuso-cellulaire du sein et un adéno-cancer de l'intestin sous la peau du même individu. Hahn transplante trois fragments de cancer de deux malades du sein sur le même sujet et voit se développer après peu de temps du cancer. Ces quelques cas positifs ont peu d'intérêt, car il s'agit d'auto-greffes, de métastases provoquées. Seul Bergmann transmet avec succès un cancer en le greffant sur la jambe, atteinte de gangrène, d'un autre sujet. Tous ces faits n'ont guère aujourd'hui qu'une valeur historique et ne méritent pas de nous arrêter plus longtemps.

Les greffes de cancer d'*animal à animal* de même espèce sont, au contraire, plus importantes.

La première tentative de transplantation d'animal à animal date de Klenke (1845) et de Goujon (1866). Le premier inocule du mélanome de l'orbite d'un cheval sur la conjonctive et la glande lacrymale d'un autre cheval et constate, après quelque temps, des dépôts pigmentaires volumineux aux points d'inoculation. Goujon inocule du cancer d'un cobaye à un autre cobaye. Ces expériences ne comportent aucun contrôle histologique et n'ont pas été reproduites en série.

C'est Nowinsky qui réussit le premier à transplanter un cancer encéphaloïde du nez du chien sur la peau normale ou enflammée d'autres chiens ; il obtient 2 fois sur 15 cas le développement de la greffe qu'il peut inoculer ensuite à une seconde génération.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Bashford réussit à greffer un cancer de la mamelle sur 3 générations de chiens. Sticker parvient à transplanter sur un grand nombre de générations successives une tumeur du vagin de la chienne, tumeur qu'au microscope il décrit comme un *lymphosarcome*. Mais cette tumeur a des caractères très particuliers qui doivent la distinguer des cancers proprement dits. Elle se transmet facilement d'un sexe à l'autre par le coït; bien plus, on a pu inoculer cette même tumeur au renard. C'est pourquoi ce lymphosarcome du chien est considéré par Bashford, Cramer comme une pseudo-tumeur inflammatoire, tandis que Crile, Beebe, Ewing, Hunter, Lands et Loeb persistent à le considérer comme une véritable tumeur.

Les premiers résultats positifs, indiscutables, de reproduction expérimentale de cancer par greffe appartiennent à Hanau et à Morau. Il ne s'agit plus ici, de greffes de *sarcomes* dont la différenciation avec les fausses tumeurs est souvent très difficile et même arbitraire, mais bien d'*épithélioma*.

Hanau (en 1889) greffe sur la vaginale de 2 rats sains des fragments de métastase ganglionnaire d'un épithélioma lobulé typique de la vulve d'une rate et note, au bout de 7 et 8 semaines, chez les animaux greffés, un carcinome péritonéal généralisé, de structure histologique semblable à la tumeur primitive. Les expériences de Hanau furent longtemps discutées, notamment par Duplay et Cazin, qui tentèrent à plusieurs reprises, mais en vain, de les reproduire; ce n'est que quelques années plus tard qu'elles furent confirmées d'une façon définitive.

En 1894, Morau, préparateur à la Faculté de Médecine de Paris, publie dans les *Archives de Médecine expérimentale* son premier travail où il rapporte ses expériences de greffe d'un épithélioma cylindrique de la souris poursuivies en série sur plusieurs générations successives. Morau étudie dans des recherches ultérieures la sensibilité de la descendance au cancer, celle des animaux pleins, la formation des métastases et leurs rapports avec les traumatismes; il aborde enfin le premier la question de l'immunité par l'étude de quelques animaux réfractaires au cancer.

A ces expériences de Morau sur la souris, font suite celles de Loeb (1901) qui transplante sur 40 générations, aussi bien par voie sous-cutanée que par voie péritonéale, un *sarcome kystique à petites cellules rondes* au rat blanc.

Ce sarcome d'origine thyroïdienne est même inoculable par l'injection du liquide contenu dans les kystes. Loeb réussit 2 fois à le transmettre à des produits hybrides (rat gris sauvage et rat blanc). Peu de temps après, cet auteur parvient à inoculer à 8 générations de rats un sarcome à cellules fusiformes.

Les recherches de Morau et de Loeb ne devaient cependant acquérir toute leur importance que le jour où Jensen (de Copenhague), instituant des expériences sur une très grande échelle, se fit le véritable vulgarisateur de l'étude du cancer expérimental chez la souris. Jensen, en effet, ne fit rien de plus que Morau et Loeb, mais il eut le grand mérite d'avoir entrevu la valeur de ces recherches qui mettent le cancer sur le même pied que les autres maladies expérimentales, en le soumettant aux grandes lois de

la biologie générale. La publicité qu'il sut donner à ses travaux porta ses fruits. C'est à partir de 1902 que date l'ère du Cancer expérimental.

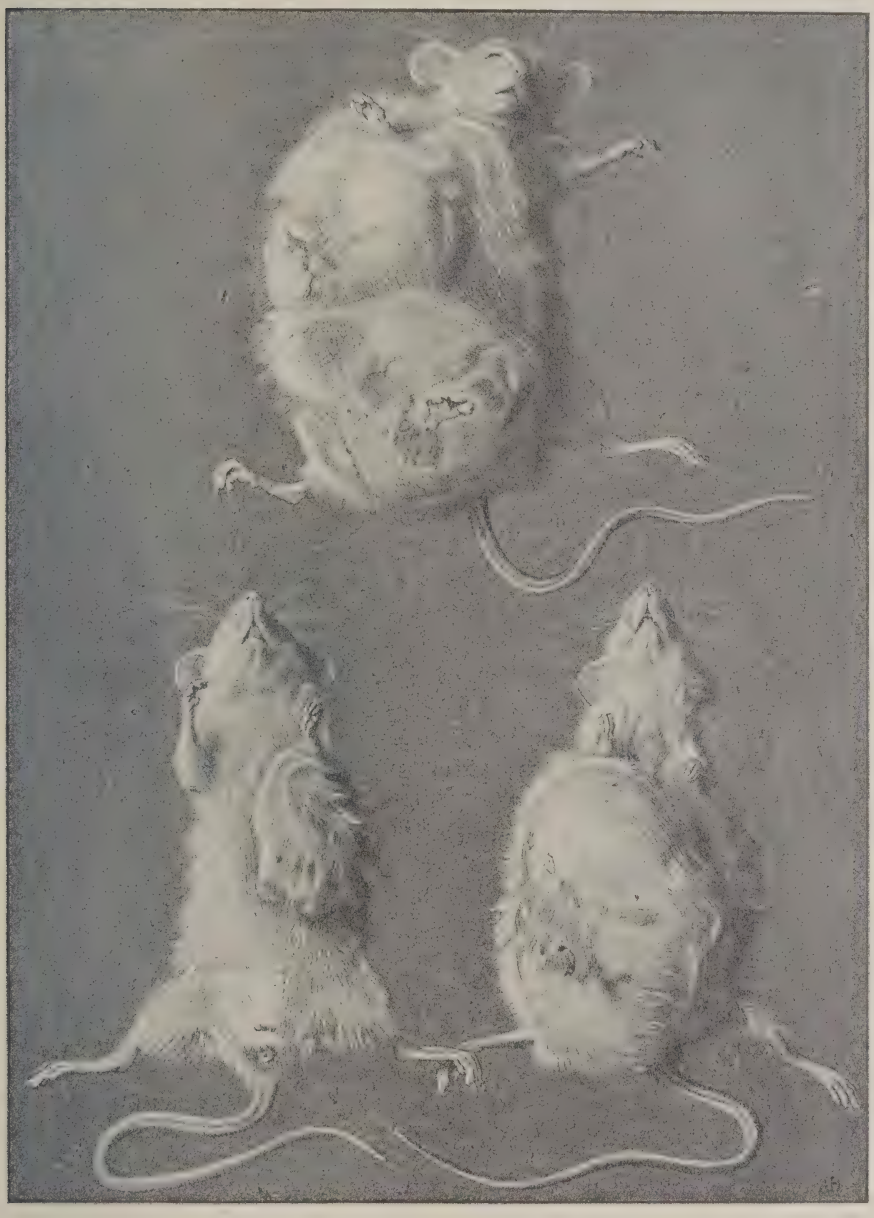


Fig. 114. — Différents types de tumeurs de la souris.
En haut : chondrome; en bas et à gauche : sarcome; à droite : épithéliome.

Dans presque tous les pays on crée des laboratoires pour l'étude du cancer expérimental; de nombreux auteurs y poursuivent des recherches qui

font considérablement avancer la question, tant au point de vue biologique que social.

En France, c'est Borrel qui prit la tête de ce mouvement; il étudie les conditions d'apparition des tumeurs et des métastases et se fait le défenseur de la nature infectieuse du cancer, en montrant ses ressemblances avec les maladies parasitaires. Quoique les idées de Borrel aient été très discutées et que les faits sur lesquels elles s'appuient ne soient pas à l'abri de nombreuses critiques, elles n'en ont pas moins fait faire, par les travaux qu'elles ont suscités, de sérieux progrès à la question du cancer expérimental.

En Angleterre, Bashford et Murray, placés à la tête de l' « Imperial Cancer Research Found », se sont trouvés dans des circonstances particulièrement favorables pour étudier le cancer expérimental ; leurs travaux élargirent singulièrement les notions générales sur la répartition et la fréquence du cancer. Ce sont eux qui inaugurèrent la lutte contre le cancer, en jetant les premières bases de ce vaste problème social.

En Amérique, d'importantes donations privées permirent la création de plusieurs centres de recherches. Partant des idées émises par Borrel, que le cancer de la souris et du rat fournissent « un raccourci précis et exact » du cancer de l'homme, les Américains firent de ces animaux l'objet principal de leurs études.

En Allemagne, Ehrlich et Apolant ont fondé à Francfort-sur-le-Mein un centre important de recherches. Tandis qu'Apolant précisait les détails histologiques et les phénomènes histophysiologiques du cancer par greffe chez la souris et le rat, Ehrlich formulait les lois qui régissent ces phénomènes. Ce dernier auteur établissait ainsi tout un système théorique du cancer par greffe dont les éléments ont été combattus et même infirmés dans la suite, mais qui n'en eurent pas moins d'importantes répercussions sur la biologie du cancer.

Technique des greffes. Animaux d'expériences.

Animaux d'expériences. — Les animaux de choix pour le cancer expérimental sont la souris et le rat. On a également greffé avec plus de difficultés des tumeurs sur des chiens. A part les expériences de Bashford et de Nowinsky on ne trouve guère de transplantation en série sur le chien, à moins d'y comprendre le lymphosarcome de Sticker dont nous avons discuté plus haut la nature véritable. On a fait des transplantations isolées d'autres tumeurs du chien : une greffe avec métastases d'un épithélioma du vagin, une seconde de l'estomac sur un chien atteint d'ulcère de l'estomac. V. Dungern et Coca réussirent à inoculer en série à des lapins, un sarcome fuso-cellulaire du lièvre; enfin Peyton Rouss et Murphy purent inoculer en série à des poules un sarcome fuso-cellulaire. Nous reviendrons sur ces deux dernières séries d'expériences dans la discussion du cancer spontané reproduit expérimentalement. Bornons-nous pour l'instant à l'étude des tumeurs de la souris et du rat.

La tumeur de la souris, la plus fréquente et la plus utilisée pour les greffes, est *l'épithélioma glandulaire du sein*, dont les trois formes typiques sont la *tumeur encéphaloïde*, la *tumeur squirrheuse* et la *tumeur hémorragique*. Elles peuvent siéger un peu partout, car la glande mammaire de la souris se compose d'amas acineux, échelonnés tout le long de la paroi thoracique et abdominale, pour s'étaler sur les flancs et même sur le dos et la nuque, entre les épaules. En plus de ces trois tumeurs, qu'on a longtemps réunies et confondues sous le nom de *tumeur de Jensen*, on a utilisé deux autres types : le *chondrome* du laboratoire d'Ehrlich, tumeur très virulente et l'*épithélioma lobulé* du laboratoire de Bashford.

Chez le rat, les tumeurs conjonctives sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs épithéliales, aussi Bashford, Jensen, Ehrlich et Clunet se sont-ils servis d'un sarcome fuso-cellulaire pour leurs expériences. Au contraire Lewin, Flexner et Jobling ont greffé des cancers épithéliaux en série chez le rat ; le premier un épithélioma glandulaire de la mamelle ; les deux derniers une tumeur combinée qui s'est transformée en épithélioma glandulaire.

Manuel opératoire. — La greffe ou transplantation d'une tumeur peut se faire de deux façons : par la « méthode du fragment » ou « méthode du trocart » et par « la méthode de l'émulsion » ou « méthode de la seringue ».

La première utilise des particules de tissu tumoral qui sont introduites au moyen d'un trocart à l'endroit choisi, ou implantées chirurgicalement par boutonnière et suture.

Dans la deuxième méthode, le fragment de tumeur prélevé est débité en tout petits morceaux à l'aide de ciseaux ou de machines à bouillie à gros grain puis injecté à l'aide d'une seringue à large canule. On peut encore triturer cette bouillie dans un mortier, avant de l'injecter, pour lui donner une consistance un peu plus homogène.

L'extirpation de la tumeur, ainsi que les manipulations extérieures seront faites avec une asepsie rigoureuse. Si l'animal n'a pas de chances de survie, on peut le sacrifier avant l'opération. Pour inoculer la tumeur on pousse brusquement l'injection sous la peau ; parfois il s'échappe un peu de sérum et même quelques fragments, mais il en reste généralement suffisamment pour que la greffe puisse prendre. Le siège de prédilection est la région sous-cutanée mammaire. On y accède en introduisant l'aiguille ou le trocart au niveau de l'aine et en la glissant sous la peau jusqu'à la région de l'épaule. Pour des raisons de commodité on préfère le côté droit au côté gauche. On peut aussi faire l'injection dans le péritoine ou le foie, mais alors la mortalité opératoire est plus grande.

Les deux méthodes ont leurs avantages et leurs inconvénients. Celle du fragment est plus précise ; elle permet de mieux limiter le siège de l'inoculation et de mieux doser la portion greffée. Celle de l'émulsion a l'avantage de la plus grande surface active par suite de la dispersion. Aussi leurs indications varieront-elles d'après la nature de la tumeur ; on préférera l'inoculation de fragment pour les tumeurs très dures ou très molles, pour éviter autant que possible la résorption.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

En pratique, il suffit d'employer dans la même série d'expériences toujours la même méthode : même dose et même point d'inoculation sur des souris de même âge (si possible de la même portée), de même provenance et recevant la même nourriture. Les différences des résultats entre les divers expérimentateurs proviennent en majeure partie de la non-observation de ces données essentielles.

Le pourcentage des greffes positives était au début de la méthode de 6 et 20 pour 100, puis de 30 et 50 pour 100 ; il est maintenant de 80 à 100 pour 100.

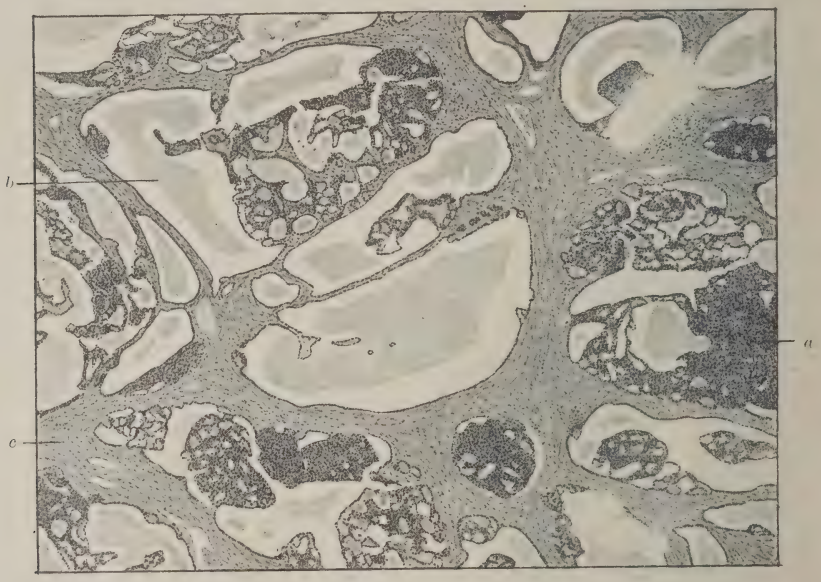


Fig. 115. — *Tumeur mammaire spontanée de la souris : type épithélioma kystique intra-canaliculaire* (d'après une préparation de J. Clunet). Gr. 85/1.

a) Amas de cellules épithéliales néoplasiques.
b) Kyste glandulaire avec prolifération intra-kystique.
c) Stroma conjonctif.

Cette différence tient en grande partie aux conditions énoncées ci-dessus et aussi à ce qu'on sait mieux ce que peut donner une greffe.

En général, on fait pour les greffes en série des inoculations simultanées à un grand nombre de souris (de 30 à 50). Sur ce lot on peut voir succomber quelques rares animaux des suites de l'opération ; les autres guérissent leur plaie, sans présenter une modification notable du point de vue clinique. Vers la fin de la première semaine, c'est-à-dire entre le 5e et le 10e jour environ, on voit se développer une tumeur sur un nombre de souris inoculées, dans une proportion variant entre 60 et 90 pour 100 (suivant les conditions que nous verrons plus loin), et augmentant avec le temps. Enfin un petit nombre de souris (de 10 à 25 pour 100) ne présentent ni trouble général, ni tumeur locale : ce sont les souris négatives, celles où la greffe n'a pas pris.

Étude biologique de la greffe.

Évolution. — L'évolution des greffes, les processus histo-physiologiques qui s'y développent ont été étudiés par Jensen, Apolant, Haaland, Murray, Gierke, Loeb, Jean Clunet et Contamin.

Une tumeur inoculée peut ne pas prendre du tout, ou proliférer un cer-

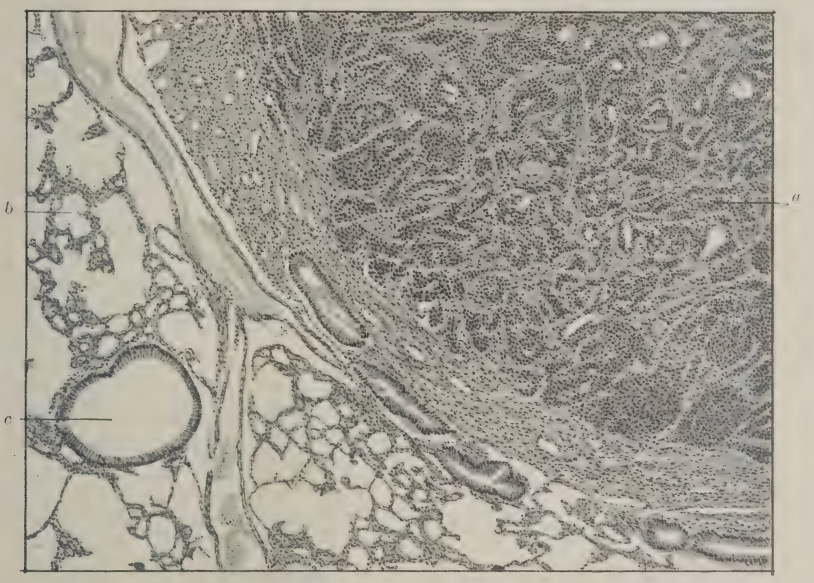


Fig. 116. — *Tumeur de la souris : métastase pulmonaire d'un épithélioma mammaire* (d'après une préparation de J. Clunet). Gr. : 105/1.
a) Nodule tumoral formé de travées cellulaires formant, par endroits, des pseudo-cavités glandulaires.
b) Alvéole pulmonaire.
c) Bronche.

tain temps pour s'arrêter ensuite, ou enfin proliférer indéfiniment et tuer l'animal porteur de greffe.

Chez les souris à greffes positives, les tumeurs ne suivent pas un développement parallèle. Vers la fin de la 2e semaine, on constate en effet des différences de grosseur très notables. Les unes, après avoir atteint la grosseur d'une noisette ou d'une cerise s'arrêtent, puis diminuent pour disparaître complètement. D'autres augmentent jusqu'à atteindre le volume d'une fraise, puis restent stationnaires pendant des mois sans gêner notablement la souris, à moins d'ulcération de la tumeur qui entraîne la mort. D'autres encore, après un arrêt de plusieurs semaines, reprennent leur accroissement et tuent l'animal assez rapidement, mais ces cas sont rares. La croissance continue est de règle, elle se fait parfois si rapidement, qu'un mois après l'inoculation le poids de la tumeur peut atteindre celui de la souris et même le dépasser. A ce moment l'animal, sans avoir présenté

de phénomènes généraux, sans troubles apparents, meurt subitement. En cas d'ulcération la mort est plus précoce et succède à une phase d'infection.

A l'autopsie, on constate une infiltration ou un refoulement de la cage thoracique ou abdominale et très rarement des métastases dans les viscères, exception faite pour des embolies de cellules cancéreuses dans les vaisseaux du poumon (Clunet et Borrel).

L'étude histologique des tumeurs greffées a été faite en suivant au microscope, d'abord heure par heure, puis jour par jour leur développement (Haaland, Jensen, Bashford et Murray). Dans les deux ou trois premiers jours, on voit disparaître le stroma du fragment implanté; cette nécrose, qui n'intéresse en aucune façon les cellules cancéreuses proprement dites, est suivie d'un phénomène d'une importance fondamentale. Les tissus de l'hôte sont le siège de réactions semblables à celles qui succèdent à l'introduction dans l'organisme de tout corps étranger. Mais la réaction, en cas de greffe cancéreuse, n'aboutit pas à l'élimination du fragment implanté; elle se termine au contraire par la revascularisation de la greffe et la formation d'un nouveau stroma venant prendre la place de l'ancien, nécrosé. La réaction de l'hôte aboutit donc à la formation du stroma nourricier du greffon; ce stroma, en s'adaptant au nouveau parenchyme greffé, prend la structure de l'ancien et en reproduit le type histologique. Ainsi la tumeur greffée aura le même aspect histologique que celui qu'elle avait sur l'animal donneur: même après 8 ou 15 ans de greffes continues les tumeurs conservent, dans l'immense majorité des cas, leur fixité histologique. Les greffes sont donc, au point de vue histologique, absolument semblables aux métastases qui ne représentent, elles aussi, qu'une reproduction pure et simple d'une tumeur mère sur un même individu.

Le parenchyme du fragment greffé subit certaines altérations physiologiques qui se passent entre le moment de l'inoculation de la greffe et celui où elle entre en corrélation effective avec le nouvel hôte; c'est dans ce laps de temps, c'est-à-dire entre trois et six jours, que se décide la réussite de la greffe. Dès son arrivée dans le nouvel organisme, le fragment y provoque des perturbations qui sont de deux ordres. Ce sont d'abord des altérations traumatiques dues aux manipulations qui accompagnent l'implantation. Ce sont ensuite des processus réactionnels beaucoup plus importants, qui aboutissent au remplacement du stroma du greffon par le stroma de l'hôte. En principe, nous l'avons vu, le tissu propre, parenchymateux de la tumeur constitue l'élément essentiel du greffon et le facteur principal de sa réussite. Durant les premiers jours, ce tissu parenchymateux va courir de sérieux risques, du fait de la privation de son stroma nourricier et de la prolifération réactionnelle intense des tissus avoisinants de l'hôte; c'est-à-dire de l'œdème et de l'infiltration cellulaire. Mais les conditions d'échanges et d'osmose s'établissent rapidement entre les deux tissus en présence; ils vont permettre au greffon de vivre jusqu'à l'apparition de sa propre assise vasculo-conjonctive.

Dans les premiers jours, on constate, au niveau du greffon, une prolifération cellulaire active dans les zones périphériques et une dégénérescence cellulaire par nécrose dans la zone centrale. Mais d'après Bashford et

Murray, la composition du greffon n'est jamais uniforme et comporte plusieurs plages cellulaires séparées par des zones de nécrose, dont la proportion réciproque conditionne les chances de succès de la greffe. Il serait faux cependant de n'envisager celles-ci que du point de vue du greffon, car, le tissu propre de l'hôte joue un rôle important en établissant plus ou moins parfaitement la néo-vascularisation du fragment implanté.

Si la greffe prend, le fragment sera de plus en plus riche en vaisseaux et stroma conjonctif. La zone de réaction inflammatoire entourant le greffon diminuera progressivement et finalement il ne restera plus qu'une bande de sclérose qui fait office de membrane capsulaire.

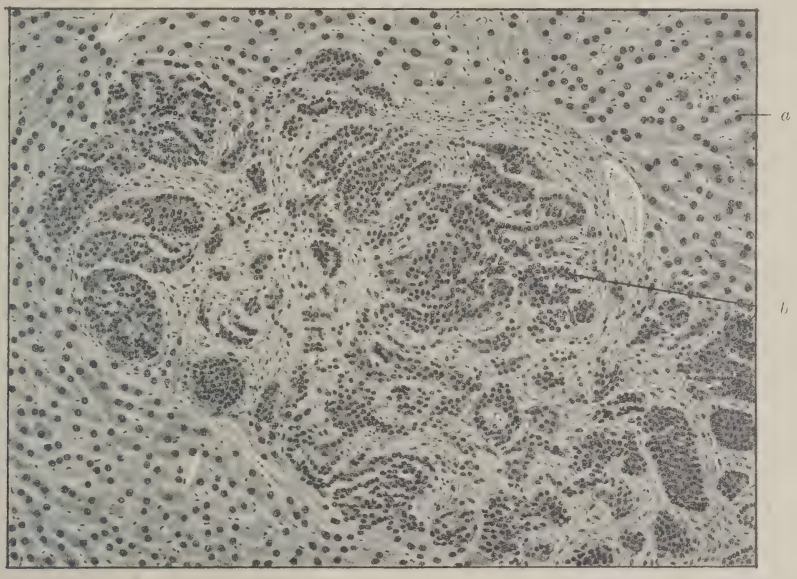


Fig. 117. — *Tumeur de la souris ; métastase hépatique d'un épithélioma de la glande mammaire* (d'après une préparation de J. Clunet).

a) Nodule tumoral formé de travées épithéliales.
b) Travées hépatiques.

Si au contraire le greffon s'arrête de pousser à un moment donné, c'est que la vascularisation cesse de se faire. Ceci facilite d'une part la nécrose progressive du greffon et d'autre part la résorption par les réactions périphériques inflammatoires, et finit pour aboutir soit à la résorption de la tumeur greffée, soit à son encapsulation comme un corps étranger.

Enfin, dans les cas de greffe négative, la néovascularisation du greffon ne se fait pas du tout, d'où sa nécrose plus ou moins rapide.

L'extension ultérieure de la greffe se fait d'une façon identique à celle que nous avons décrite pour le nodule primitif du cancer (page 405). La plupart des auteurs considèrent que la greffe s'accroît par substitution ; d'autres auteurs comme Borrel, Loeb, Lewin interprètent l'hyperplasie collatérale dans le sens de la transformation par infection de contact.

Fluctuations histologiques. — Dans le cours de son évolution, la greffe

peut présenter des modifications structurales fort importantes, dont l'interprétation a été très discutée.

Apolant a montré d'abord que l'épithélioma glandulaire de la mamelle de la souris, généralement d'aspect acineux, peut présenter au cours des transplantations successives une transformation en d'autres types d'épithélioma : alvéolaire, papillaire ou plexiforme.

Ehrlich et Apolant ont fait connaître ensuite un fait beaucoup plus intéressant, du point de vue de la pathologie des tumeurs : la transformation d'un épithélioma en sarcome au cours de la série des transplantations. Aux 3 observations de ces auteurs sont venues s'ajouter celles de Lewin, Loeb, Bashford, Russel, Lipmann, Stahr, Clunet et enfin Haaland qui put en suivre 9 cas. Les épithéliomas qui donnent lieu à ces transformations sarcomateuses paraissent caractérisés par une faible puissance prolifératives du parenchyme et une tendance prolifératives intense du tissu conjonctif qui se traduit histologiquement par la présence d'un stroma conjonctif riche en cellules et en fibres collagènes. Les éléments conjonctifs forment ensuite des petits foyers de cellules sarcomateuses qui entourent et étouffent les amas épithéliaux pour finir par les remplacer. D'après Haaland, dans ces tumeurs épithéliales à tendance prolifératives réduite, les processus de nécrose et de néovascularisation du greffon, moins rapides, permettraient au stroma conjonctif de la greffe de s'adapter à son nouveau milieu. Sous l'influence, sans cesse renouvelée de la néoformation épithéliale, finirait par apparaître une tumeur d'origine et de nature conjonctives du *type sarcome*, qui remplacerait entièrement la tumeur du *type épithélial*. Cette manière de voir est acceptée par Bashford et Murray, Ehrlich et Apolant, Clunet.

On a opposé à cette opinion d'autres interprétations. C'est ainsi que, d'après Russel, la métaplasie a lieu régulièrement entre la 8e et la 10e série expérimentale et du 55e au 60e jour de transplantation. Loeb a vu dans une première série de greffes la transformation d'épithélioma en tumeur combinée et dans une seconde série la transformation en un sarcome pur. Ehrlich et Apolant, dans un de leurs cas, ne notent l'apparition du sarcome qu'à la 68e génération, et déjà à la 70e l'épithélioma avait complètement disparu; dans une autre observation des mêmes auteurs, le sarcome, apparu à la 10e génération, ne parvint à supplanter l'épithélioma qu'à la 31e génération. D'autre part, on peut assister à la réapparition de l'élément épithélial qui pendant plusieurs générations avait semblé étouffé par l'élément sarcomateux (Stahr, Higuchi, Flexner et Jobling). Chez l'homme, Schmaus, P. Masson, Forsner, Lippmann ont publié des cas de sarcome après épithélioma, apparu soit dans la tumeur originale, soit dans ses métastases.

C'est pourquoi v. Hansemann et Schlagenhauffer, établissant une analogie entre ces tumeurs et le « carcinoma sarcomatodes », ont pensé qu'il s'agissait de tumeurs combinées dès le début, dans lesquelles l'une des tumeurs proliférait pendant un certain temps aux dépens de l'autre.

Aux idées soutenues par les auteurs ci-dessus cités, et qui toutes se ramènent en dernière analyse à la théorie de la *supplantation* d'un tissu par un autre, s'opposent celle de la *métaplasie* soutenue par Menetrier, Mas-

son, par Ewing et par Lubarsch. Ces auteurs admettent, à l'appui de faits portant sur des tumeurs surtout glandulaires, la transformation possible, de la cellule épithéliale en cellule conjonctive et inversement. Ils adaptent ainsi à l'histologie pathologique et à la pathologie tumorale les idées soutenues par Retterer pour l'histologie normale. Ce sont là des faits sur lesquels nous avons insisté ailleurs et qui sont encore discutables.

On a également tenté de résoudre le problème de la transformation des tumeurs par la reproduction expérimentale de tumeurs combinées telles que

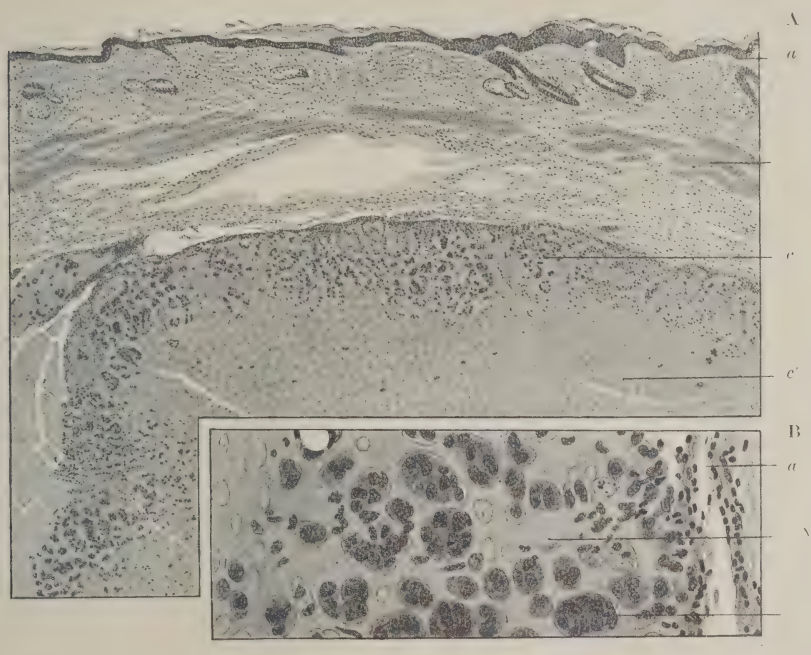


Fig. 118. — *Tumeur de la souris : type chondrome* (d'après une préparation de J. Clunet).
A. — Vue d'ensemble de la tumeur (gr. : 55/1).
a) Epithélium cutané ; *b*) Fibres muscul. de l'hypoderme ; *c*) Nodule tumoral avec cellules chondromateuses ; *c'*) Zone centrale de la tumeur en voie de nécrose.
B. — Détails cytologiques des éléments tumoraux (gr. : 320/1).
a) Axe conjonctivo-vasculaire ; *b*) Chondrine ; *c*) Capsule cartilagineuse atypique.

les épithéliosarcomes. Apolant a démontré que si la « virulence » des deux composants de la tumeur est égale, il se développe un carcinosarcome ; si l'équilibre n'est pas établi, l'un ou l'autre des éléments prend bientôt le dessus. Haaland a fait une série d'expériences pour influencer la greffe, au moyen de l'action de la chaleur ou du froid, ou le terrain, par le froid et par des essais d'immunisation. L'épithélioma a pu être éliminé par un chauffage d'une demi-heure à une heure à 44°, tandis que le sarcome présentait des lésions moins prononcées : polymorphisme des cellules et altérations morphologiques des noyaux. Apolant put affaiblir un sarcome en l'exposant à 10° en dessous de zéro pendant 7 jours et obtint ainsi une purification de l'épithélioma.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Fluctuations physiologiques. — En dehors de l'influence du terrain sur laquelle nous reviendrons plus loin, le pourcentage des greffes positives dépend de la proportion des centres de prolifération et de nécrose existant dans chaque type de tumeur et de certaines modifications évolutives dues à des fluctuations de virulence que Bashford appelle le *rythme des greffes*.

En effet, le sort d'une greffe en série n'est pas uniquement conditionné par la première greffe; la 2e, la 3e, la 4e, ou d'autres plus éloignées

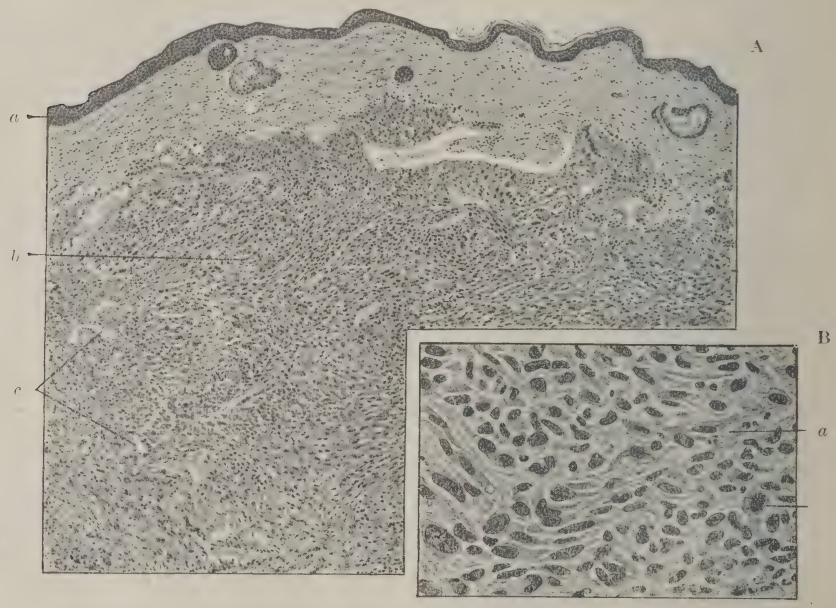


Fig. 119. — *Tumeur de la souris ; type sarcome fuso-cellulaire* (d'après une préparation de J. Clunet).

A. — Vue d'ensemble de la tumeur (gr. : 85/1).

a) Epithélium cutané ; *b*) faisceaux sarcomateux orientés en différents sens ; *c*) lacunes vasculaires.

B. — Détails cellulaires (gr. : 309/1).

a) Capillaire sanguin à paroi formée par des cellules tumorales ; *b*) cellule atypique avec noyau monstrueux.

encore, peuvent donner un échec et interrompre ainsi brusquement la série. Il s'agit dans ces cas de tumeurs qui, dès l'origine, n'ont pas une virulence suffisante. On peut éviter (Ehrlich) cette éventualité en n'utilisant que des tumeurs douées de fortes propriétés prolifératives et qui ne font que s'accroître par des passages successifs. Cette augmentation de l'*énergie de croissance* se manifeste (Flexner et Jobling), par une dissémination plus grande des métastases et par une accélération de l'augmentation de volume de la tumeur dont le poids peut atteindre, en moins de 4 semaines, celui de la souris.

Cette exaltation d'énergie de croissance qu'Ehrlich a voulu identifier à la virulence des microbes n'est pas constante et subit d'importantes varia-

tions. C'est ainsi qu'Apolant cite le cas d'une tumeur de la souris grise qui ne prit que sur 1/4 des souris inoculées et n'atteignit qu'au bout de 6 à 9 mois le volume d'une cerise. Bien plus, au lieu d'augmenter, la virulence peut diminuer, ainsi que le prouvent les faits observés par Vehlich, Loeb et Morau. Il est vraisemblable dans ces cas que des infections secondaires sont venues entraver le développement naturel du nodule tumoral; mais il est possible aussi que ces variations de développement du greffon soient sou-

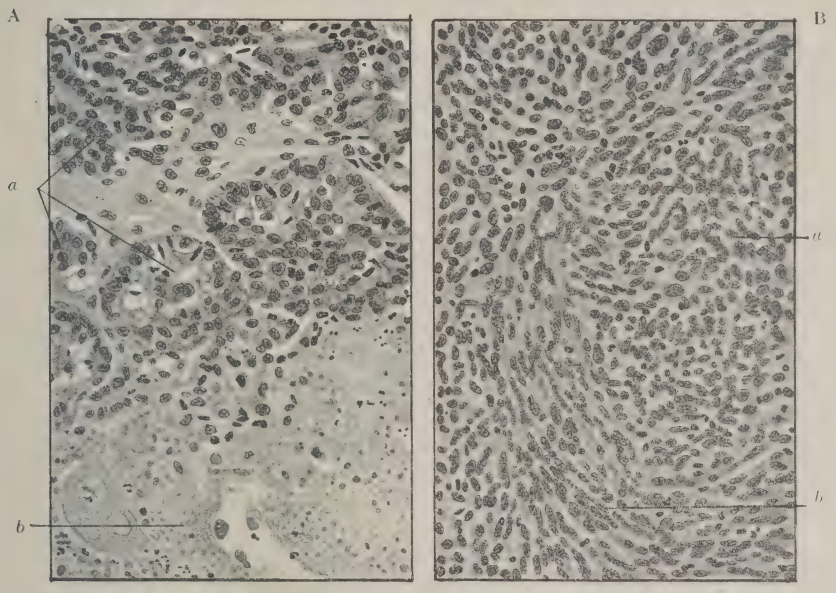


Fig. 120. — *Tumeur mixte de la souris : épithélio-sarcome.*

Au 5e passage d'un épithélioma kystique intra-canaliculaire (fig. 1) le greffon présentait en certains points la structure d'un sarcome fuso-cellulaire, et conservait en d'autres l'aspect épithélial (d'après une préparation de Clunet), gr. : 300/1.

A. — Zone épithéliale. — *a*) amas épithéliaux; *b*) plage nécrotique.

B. — Zone sarcomateuse : *a*) faisceau de cellules fusiformes coupées transversalement; *b*) faisceau coupé longitudinalement.

mises à d'autres facteurs : quantité de fragment implanté, nature et homogénéité, enfin proportion du tissu de nécrose.

Bashford a donné de ces variations de croissance une explication toute différente de celle d'Ehrlich. Il a montré que si l'on suit à travers plusieurs séries successives d'animaux inoculés, certaines souches néoplasiques, on les voit douées, les unes de croissance rapide, les autres de croissance lente; on voit aussi que le pourcentage d'inoculations positives n'est pas en rapport avec les aptitudes d'accroissement. Certaines tumeurs à croissance rapide ne se réinoculent que difficilement; d'autres, à développement lent, très facilement. Par des séries de réinoculations tentées avec une même tumeur, Bashford a montré que le succès des greffes varie suivant une courbe généralement ascendante pour aboutir ensuite à une chute assez brusque. On peut donc constater de grandes différences dans les capacités

d'accroissement d'une tumeur et il serait malaisé, d'après les auteurs anglais, d'en tirer des conclusions quant à la réceptivité individuelle.

Enfin, nous ne ferons que citer un phénomène observé d'abord par Flexner et Yobling, confirmé plus tard par Gay et Morperghi et dont Bashford et Murray ont précisé les conditions d'apparition. Voici en quoi il consiste : l'inoculation d'un petit fragment de tumeur ou d'un fragment de tissu tumoral rendu moins virulent par un procédé physique, chimique ou sérologique quelconque peut favoriser la prise d'une greffe plus grosse faite une dizaine de jours plus tard. Woglom a fait une étude détaillée de cette « *hypersensibilisation* », sans aboutir à aucune conclusion d'ordre théorique ou pratique.

Modifications expérimentales des greffes. — De nombreuses expériences ont été faites dans le but de vérifier l'influence des agents les plus divers sur la prise de la greffe (Jensen, Loeb, Clunet, Contamin). Contamin a bien mis en valeur dans sa thèse, les conditions expérimentales à réaliser, en montrant qu'il fallait se servir de souris placées dans des conditions d'élevage identiques et utiliser des doses de greffon semblables tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Sans modifier le terrain, on peut obtenir des résultats différents en utilisant une même greffe faite dans des conditions différentes, ou en soumettant cette greffe à l'action de divers agents physiques ou chimiques.

Avec un même greffon, on peut obtenir une augmentation de la virulence en multipliant le nombre des greffes. Tandis que les premières greffes donnent toujours un pourcentage faible, les greffes multipliées, soit dans le nombre des animaux par séries, soit dans le nombre des séries elles-mêmes font rapidement monter le pourcentage à des chiffres qui atteignent 80 à 100 pour 100. Mais ces résultats ne sont pas constants; il est des tumeurs qui ne se greffent qu'une seule fois, d'autres dont la virulence diminue progressivement au cours des passages, pour disparaître dès la 5e ou 6e génération. D'une façon générale, la croissance de la greffe est plus rapide que celle de la tumeur spontanée, source du greffon.

Ehrlich n'a pas seulement obtenu une augmentation de virulence par des séries de greffes plus nombreuses, mais encore en les rapprochant, c'est-à-dire en faisant des inoculations avec des tumeurs développées peu de jours après la première greffe. Plus les tissus de tumeurs réinoculées sont jeunes et moins il y aura de temps écoulé entre les inoculations, plus on aura de chances de voir s'exalter la virulence de la tumeur greffée. En employant des tumeurs âgées de plusieurs semaines, on a au contraire une virulence très faible, Murray en faisant des inoculations de tissu de récidive de tumeur, a pu observer, comme pour des inoculations de métastases, une virulence plutôt atténuée.

Nous avons vu ailleurs que le *mode opératoire* peut influencer les résultats des greffes et que les tumeurs particulièrement dures (contenant surtout du tissu conjonctif) et les tumeurs particulièrement molles (composées surtout de kystes et d'espaces sanguins) souffrent du broyage qui disperse les cellules. On peut utiliser ce moyen pour obtenir une résorption de la tumeur avec immunisation consécutive de l'animal.

Enfin la *dose* a son importance; elle ne doit être ni trop forte, ni trop faible, puisqu'il existe une *dose initiale effective* au-dessous de laquelle l'inoculation reste sans résultat (Bashford). Cette dose varie avec la valeur biologique de la tumeur et la même dose peut aboutir à une immunisation dans certains cas, alors que dans d'autres elle donne naissance à des tumeurs volumineuses. Il semble que les doses moyennes de 0,5 c. c. ou de 0,1 à 0,2 gr. donnent les résultats les plus constants. Parfois elles coïncident avec la dose immunisante; il faut alors employer soit des quantités plus petites, insuffisantes à immuniser, soit des quantités plus fortes capables de surmonter les effets de l'immunisation. Ce sont des résultats de ce genre qui ont suggéré à Bashford son idée de la *fluctuation de l'énergie de croissance.*

On a essayé aussi, mais sans résultats jusqu'ici, de faire varier les modifications de virulence d'une tumeur dans sa structure histologique.

En fin de compte, les recherches dans lesquelles on a modifié le mode de prélèvement ou d'inoculation des greffes n'ont abouti qu'à fort peu de résultats. Aussi a-t-on cherché à modifier le greffon lui-même par différents procédés, au moyen de divers agents physiques ou chimiques.

Comme agents chimiques, on a employé des *lipolytiques* tels que le chloroforme ou l'éther, ou la plupart des désinfectants (acide phénique, cyanure de potassium, sublimé en concentration habituelle) qui ont déterminé une diminution de la virulence, mais d'une façon très irrégulière suivant les conditions de durée et de température de l'exposition, ou de volume et de nature du fragment.

L'action de la *température* produit des effets différents. C'est ainsi qu'Ehrlich a pu conserver une tumeur pendant 2 ans à 8-12° en dessous de zéro sans lui enlever sa faculté de croissance et de greffe. Une série d'expériences faites par de nombreux auteurs (Sticker, Hertwig et Poll, Uhlenhut, Weidantz, Moore, Walker, Barrat et Gaylord) ont montré que la durée de l'action du froid est un facteur important; il ne fait pas en général disparaître la virulence d'une tumeur, mais il diminue considérablement leur énergie de prolifération et n'altère pour ainsi dire pas l'inoculabilité des cellules.

La chaleur atténue plus rapidement la virulence d'une tumeur. Au-dessus de 40° la disparition de l'inoculabilité et de l'énergie de prolifération s'obtient très rapidement. A des degrés inférieurs cette action est variable suivant la nature de la tumeur (Clowes et Baeslack); les tumeurs à croissance faible sont d'abord exaltées puis atténuées; celles à croissance forte au contraire tout de suite atténuées; le sarcome supporte mieux la chaleur que l'épithélioma.

Au moyen des rayons ultra-violets ou des divers agents physiques (rayons X, radium), l'énergie de croissance d'une tumeur est plus vite modifiée que son aptitude à l'inoculation; mais cette action varie suivant l'intensité de la radiation : faible elle exaltera le pouvoir prolifératif; forte elle l'anéantira (Dominici, Menetrier, Clunet, Contamin, Lazarus, Barlow.)

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Immunité tumorale. Étude biologique du terrain.

La nature du terrain, l'état physiologique de la souris porte-greffe, enfin les modifications de ce terrain lui-même sont très importants pour le résultat de la greffe.

On peut observer en effet des différences dans l'évolution des greffes en variant les modalités de l'expérimentation.

Ainsi, *le point d'inoculation* est un facteur qui conditionne la réussite d'une greffe, la région ventrale étant plus favorable que la région dorsale.

L'âge est également important; les animaux jeunes donnent un pourcentage de résultats positifs qui peut atteindre le double de celui des animaux vieux.

Le *sexe* n'a pas d'importance pour la réussite des greffes.

Bashford a signalé l'influence de l'*état général* de la souris sur la prise de la greffe : toutes causes de débilité, d'infection, de dénutrition, se traduisent par un retard, un arrêt ou même une résorption de la greffe. Les souris en gestation sont souvent réfractaires aux inoculations et résorbent même parfois des tumeurs développées antérieurement.

L'influence modificatrice du terrain est une question très importante dans l'étude du cancer expérimental; et les modifications naturelles ou artificielles du terrain porte-greffe, susceptibles de favoriser ou d'empêcher le développement de la greffe, nous conduisent à l'étude de l'*immunité tumorale*.

Avant de prononcer ce terme, il nous semble opportun d'en préciser le sens exact. Il n'y a pas en effet identité, mais bien analogie entre les phénomènes d'immunité tumorale et ceux qui sont créés par l'organisme dans la lutte contre les microbes, les virus, les ferments et les poisons. Dans ce dernier cas, les propriétés défensives, les *anticorps*, visent la cause nocive et tâchent de la neutraliser. Dans la greffe de tumeurs, au contraire, rien ne prouve jusqu'ici qu'il y ait formation d'anticorps, c'est-à-dire que rien n'indique que l'organisme combatte le facteur étiologique de la tumeur. C'est pourquoi, les essais diagnostiques de réaction de fixation et les tentatives thérapeutiques basées sur la production de sérums anti-toxiques spécifiques sont restés vains.

L'organisme porte-greffe ne devient pas cancéreux, infecté en quelque sorte par la greffe, il ne fait que subvenir aux besoins de nutrition et de développement d'un élément étranger, doué lui-même de propriétés envahissantes et destructives : le greffon. Si le sujet neuf se montre parfois rebelle à l'implantation, c'est qu'il se refuse à héberger le nouveau tissu greffé, mais on ne saurait affirmer qu'il anihile directement dans ce tissu l'influence primordiale qui a mis en branle la prolifération néoplasique (Bordet).

Il semble donc bien que le phénomène de l'*immunité tumorale* se rattache directement à la question de la *réceptivité des greffes de tissus* en général, aussi bien normaux que pathologiques. Les expériences de Bashford et de ses collaborateurs, de Haaland, de Clunet, de Murray, de Fibiger, ont mon-

tré que la résistance à la greffe d'un sujet n'avait rien à voir avec l'immunité contre la maladie spontanée : un animal qui refuse de servir de terrain à une tumeur inoculée peut très bien présenter plus tard une tumeur spontanée ou provoquée, et un animal porteur de tumeur spontanée ou provoquée peut laisser prendre une greffe. Ainsi la résistance vis-à-vis du facteur étiologique tumoral et la résistance vis-à-vis d'une cellule étrangère, tumorale ou non, sont totalement différentes.

Ces réserves faites, nous considérerons avec les auteurs, comme rentrant dans l'immunité cancéreuse, les cas où un tissu cancéreux inoculé par une méthode quelconque d'un animal à un autre animal ne prend pas sur ce dernier. Cette immunité peut être *naturelle* ou *artificielle*.

A. — ***Immunité naturelle***. — Elle peut être d'ordre zoologique et permanente ou d'ordre physiologique et passagère.

a) — L'*immunité zoologique* est liée à l'*espèce* animale et à la race.

Les conditions dans lesquelles on peut transplanter avec succès des tumeurs malignes paraissent à l'heure actuelle étroitement limitées à une seule espèce animale. Ces conditions sont les mêmes que celles qui régissent la biologie des greffes de tissus en général et nous en avons suffisamment parlé ailleurs pour qu'il soit utile d'y revenir ici. D'autre part on sait que des greffes cancéreuses prennent difficilement ou ne prennent pas du tout sur des animaux de *race* différente, comme la souris grise et la souris blanche par exemple; tous les auteurs qui ont étudié la question du cancer expérimental ont insisté sur ces faits aujourd'hui bien connus (Loeb, Fleisher, Woglom, Wood).

b) L'*immunité physiologique* est liée à des modifications de l'état physiologique des animaux en expérience. Celles-ci varient suivant les conditions d'élevage, de nourriture. Les tumeurs provenant d'élevage étranger prennent difficilement sur des souris élevées en France par exemple. Pour Haaland, Cuénot et Mercier c'est l'influence des variations du régime alimentaire qui expliquerait cette immunité passagère; en effet ces modifications de réceptivité disparaissent lorsqu'on place les animaux dans les mêmes conditions que celles où se trouvaient les animaux porteurs de greffe. L'immunité passagère est également réalisée par des conditions physiologiques qui entraînent des perturbations du métabolisme de l'organisme telles que la gestation, la lactation ou un état de débilité congénitale ou acquis. Les animaux âgés ou en mauvais état de nutrition donnent également moins de greffes positives. C'est chez les animaux jeunes et robustes que le pourcentage des greffes positives présente le taux le plus élevé.

c) *Immunité individuelle durable*. — Chez certains animaux répondant aux conditions nécessaires pour permettre d'apprécier la valeur comparative des greffes (identité d'origine, de race, de nourriture, de poids, de sexe et si possible de portée) on peut observer que des tumeurs facilement greffables sur leurs congénères, ne prennent pas. Il s'agit là d'une immunité individuelle et spontanée qu'on appelle plus spécialement *immunité naturelle* : les animaux sont réfractaires à toute tentative d'inoculation, du

moins de la même tumeur. Cette immunité individuelle apparaît lorsque, chez une souris une greffe tumorale régresse et se résorbe au bout de quelques semaines, ou qu'elle guérit spontanément, alors que chez les autres souris de la même série, provenant du même élevage, greffées dans des conditions identiques, avec des fragments de même greffon, cette tumeur se comporte comme une tumeur maligne et aboutit à la mort de l'animal.

d) *Mécanisme de l'immunité naturelle.* — Comment expliquer ces phénomènes d'immunité individuelle?

L'étude des processus histologiques qui se passent au niveau du greffon ne nous fournissent guère de renseignements. En effet, si pour Bashford et Russel il y aurait refus par l'organisme porte-greffe de fournir à la tumeur les éléments vasculaires nécessaires à la nutrition, si Burgess croit à l'intervention d'un exsudat inflammatoire développé autour d'un greffon, si Peyton Rous et Murphy expliquent la régression de la greffe par une réaction conjonctive périphérique, si enfin V. Dungern, da Fano et Murphy insistent sur le rôle des éléments leucocytaires, toutes ces interprétations n'expliquent pas le mécanisme biologique de l'immunité tumorale dans les formes différentes sous lesquelles elle se présente. Aussi a-t-on cherché des explications d'ordre plus général, d'ordre humoral.

α) *Théorie de l'immunité athrepsique.* — Elle a été formulée par Ehrlich qui, inoculant au rat un épithélioma très virulent de la souris, a vu cette tumeur se développer avec son ancienne énergie pendant une ou deux semaines, puis régresser et se résorber. Si on prélève un fragment de cette tumeur au moment de son volume maximum pour l'implanter à un second rat, on voit que la tumeur ne prend pas du tout, alors qu'inoculée en même temps à la souris, elle reprend non seulement sa virulence première, mais elle devient capable d'être greffée à nouveau sur le rat. En pratiquant ainsi des greffes alternantes, Ehrlich a pu conserver indéfiniment une même tumeur expérimentale. Cette expérience a été interprétée de façons différentes.

Pour Ehrlich et ses élèves il s'agit d'un manque ou d'un épuisement des matériaux nécessaires au développement d'une tumeur, c'est-à-dire d'un phénomène comparable à celui découvert par Pasteur pour les microbes. Le tissu cancéreux a besoin de certains éléments nutritifs pour cultiver sur l'animal terrain; ces éléments se trouvent naturellement sur l'animal dont est issue la tumeur, mais ils peuvent manquer sur un animal de race différente, et plus encore sur un sujet d'espèce différente. Cette théorie du manque de nutrition cadre bien avec certaines formes de résistance notées chez l'animal au cours de la gestation ou d'un état débile.

Elle peut servir aussi à expliquer les résultats des expériences de réinoculations sur des animaux déjà porteurs d'une première tumeur greffée (Borrel, V. Gierke, Jensen, Contamin). S'il n'existe pas de choc anaphylactique à la suite de l'inoculation de la seconde tumeur, une deuxième inoculation assez rapprochée de la première, provoque chez une souris positive à la première greffe une greffe positive (Yamamouchi), Les deux tumeurs progressent parallèlement, en conservant leur retard d'inocula-

tion; mais la masse globale des tumeurs réunies n'excède pas le volume obtenu par une inoculation unique. Il faut donc admettre qu'il y a un maximum de néoformation tumorale qui ne dépend ni de la tumeur initiale, ni du nombre de greffes, mais bien du pouvoir nutritif de l'animal, et ce qui le prouve, c'est qu'une réinoculation reste négative si l'on s'adresse à un animal déjà porteur d'une tumeur de gros volume (abricot, pruneau).

β) *Théorie des anticorps.* — Bordet a fait remarquer que la théorie d'Ehrlich ne tenait aucun compte du facteur réactionnel d'un tissu ou d'un organisme vis-à-vis de tout tissu étranger, et de plus que cette théorie était infirmée par les expériences de *parabiose* (vie à deux d'animaux accolés par le ventre). Aussi certains biologistes admettent avec Bordet, que dans l'expérience d'Ehrlich, apparaissent chez le rat des anticorps qui luttent contre la tumeur et finissent par la faire succomber. Transplantée sur la souris assez à temps pour qu'elle n'ait pas perdu toute force proliférative, la tumeur pourra reprendre, n'étant plus entravée dans son développement par un milieu hostile. Transplantée par contre une seconde fois sur le rat, elle succombera définitivement par suite du renforcement des actions défensives sur ce milieu nouveau.

Cette hypothèse n'est cependant que partiellement exacte. Les expériences de parabiose dans lesquelles Lewin a accolé à un rat positif, un rat réfractaire, n'ont modifié en aucune façon le développement de la tumeur chez le premier. D'autre part les expériences de Lambert et Hanes, qui ont été invoquées à l'appui de cette théorie, ne sont guère probantes. Ces auteurs ont transplanté des cultures de cancer de souris sur du plasma de rat et ils ont constaté que ces cultures poussaient bien sur du plasma de rat normal, mais non sur du plasma de rats inoculés antérieurement avec la tumeur de souris. On peut conclure de ces expériences qu'il doit en effet exister des anticorps, mais ceux-ci sont uniquement antitissulaires et n'empêchent en aucune façon le développement spontané d'une tumeur. Rien jusqu'à présent ne permet d'admettre une immunité anti-cancéreuse contre l'agent présumé du cancer.

Il est donc prudent pour le moment de rester éclectique et d'admettre avec Bashford, Murray et Cramer qu'il peut s'agir tantôt de résistance antitissulaire, suivant la conception de Bordet, tantôt d'immunité athrepsique suivant la conception d'Ehrlich.

Pour les greffes multiples, Bashford et Russel n'acceptent pas la théorie d'Ehrlich, pas plus d'ailleurs que Bridré et Uhlenhuth. Ces derniers auteurs, répétant une expérience dont l'initiative revient à Clunet, ont montré que si on extirpe un sarcome de rat, de façon à empêcher toute récidive, on enlève du même coup à l'animal la possibilité d'une réinoculation avec la même tumeur; si on laisse au contraire un fragment capable de former récidive, on rend la réinoculation possible. Cette expérience a été reproduite aussi chez la souris. L'explication semble pouvoir en être donnée par la théorie des anticorps antitissulaires : s'il y a récidive celle-ci fixera tous les anticorps et ils ne pourront plus s'attaquer comme dans le premier cas, à une tumeur de réinoculation.

Enfin les greffes multiples étudiées surtout dans un but thérapeutique

ont fait l'objet de nombreux travaux, notamment à l'Imperial Cancer Research Fund (Murray). Elles ont été pratiquées soit par inoculation simultanée ou à des époques différentes, soit par inoculation de fragments de même volume ou de volume différent. Les résultats sont encore trop contradictoires pour qu'on puisse en faire état définitivement. Mais il semble que le volume global de la tumeur obtenue — en un seul ou plusieurs nodules — présente un maximum qui dépend de la quantité des éléments nutritifs que l'animal est capable de fournir à la tumeur.

En résumé, l'immunité tumorale, telle qu'elle nous apparaît dans les expériences de greffe, se résume à une immunité antitissulaire.

Le *caractère anti-tissulaire* de l'immunité cancéreuse suffit à expliquer tous les phénomènes que nous avons envisagés sous le terme d'*immunité spontanée, zoologique*. Les expériences de Uhlenhuth et de Wassermann (réaction de la précipitine), les expériences plus récentes des auteurs américains ont montré qu'il existe entre les différentes espèces, même proches parentes, des différences dans le caractère des substances constituant le plasma ; or, celles-ci modifient suffisamment le terrain de la greffe tumorale pour le rendre inhabitable.

Les mêmes conditions physio-pathologiques sont à la base des phénomènes de l'immunité physiologique passagère ; en effet, on peut admettre que si dans l'immunité zoologique ces conditions tiennent aux protéines de la constitution, dans l'immunité physiologique elles tiennent aux éléments minéraux ou lipoïdes du métabolisme. Toutes deux cependant semblent être surtout d'ordre biochimique ; la culture cellulaire ne trouve pas sur l'animal inoculé les éléments nutritifs qu'il lui faut pour se développer. Tyzzer, Roffo et d'autres auteurs ont en effet montré la perte de l'immunité chez les hybrides pour les animaux d'espèces, de race ou de conditions physiologiques différentes.

Peut-être existe-t-il chez certains animaux négatifs, placés dans les mêmes conditions que les animaux positifs de la même série, des cyto-agglutinines comparables aux hémo-agglutinines mises tout récemment en évidence chez l'homme. Ceci ressort du fait que ces animaux ne présentent pas une panimmunité contre les greffes, comme le pensait Ehrlich, mais une immunité spécifique contre une greffe d'un animal donné ; ceci ressort des expériences de Bashford et Haaland qui ont pu greffer sur des animaux négatifs à un type de tumeur, d'autres types de tumeur. De plus, le fait que ces animaux négatifs à la greffe font du cancer spontané ou provoqué montre qu'il n'existe pas chez eux d'anticorps anticancéreux. Il n'est donc pas possible pour le moment d'admettre l'existence d'une immunité anticancéreuse.

B. — ***Immunité artificielle***. — C'est celle que l'on tente de reproduire chez l'animal dans un but thérapeutique.

Comme pour les maladies infectieuses, l'immunisation contre le cancer peut être obtenue de façon active ou passive.

L'*immunisation active ou vaccination anti-cancéreuse* ne peut être qu'*antitissulaire*. L'*immunisation passive* ou *sérothérapie* cancéreuse tend à mettre

à la disposition d'un organisme incapable de se défendre, les éléments de défense d'un autre organisme qui s'en est montré capable :

1° *La vaccination anti-tissulaire* se sert tout simplement de tissu normal. L'inoculation de tissu normal faite dans un but préventif a été pratiquée pour la première fois par Bashford qui, avec du tissu embryonnaire ou adulte de souris et même par l'injection de globules rouges, réussit à immuniser des souris contre le cancer; les injections de sérum pur restèrent sans résultat. Borrel et Bridré ont montré que la plupart des tissus d'animaux de même espèce étaient capables d'immuniser contre la greffe tumorale; mais avec une intensité variable. La rate est l'organe immunisant le plus sensible; cet organe joue peut-être un rôle dans l'immunité ainsi que le prouvent les expériences de déspléniSation qui favorisent la greffe consécutive de cancer (Haaland, Braunstein, Medigreceanu). Fibiger cependant n'a pu confirmer ce fait dans ses expériences de cancer de goudron chez des souris desplénisées, Lambert a pu immuniser, moins efficacement il est vrai, des souris avec leurs propres tissus et Lewin a élargi le cadre de ces immunisations en injectant à des rats du tissu de souris et inversement.

2° *La vaccination par du tissu cancéreux* se rapproche des vaccinations telles qu'elles sont pratiquées en bactériologie; elle s'obtient par injection de tissu cancéreux modifié. Ehrlich a montré que l'inoculation d'une tumeur à tendance faible, — tant par sa prolifération que par sa proportion de greffes positives — était capable, après résorption d'immuniser contre des tumeurs plus actives. Cette résistance est d'autant plus marquée que la tumeur inoculée est plus virulente. Cette atténuation peut être obtenue, nous l'avons vu, soit en variant les méthodes d'inoculation, soit en faisant agir sur le fragment des agents chimiques. Bridré a constaté en 1907 que l'implantation d'un fragment était suivie d'une réaction moins intense et moins rapide que l'injection en dose suffisante d'un broyat de tumeur; ceci s'explique par la multiplication, dans le deuxième cas, des points de contact entre le tissu greffe et le tissu terrain. Le même auteur a obtenu également une ébauche d'immunité à la suite d'injections répétées de tissu cancéreux desséché, mais une immunité bien plus faible que par l'ingestion de matériel vivant.

La résorption spontanée de tissu cancéreux dans un but préventif, à l'instar de ce qui se passe dans l'immunité naturelle, peut être provoquée ou facilitée par une intervention chirurgicale ou par des procédés physiques ou chimiques. Une tumeur de grosseur moyenne, soumise par exemple à l'action des rayons X, peut être résorbée sans danger pour l'existence de l'animal. Celui-ci est ensuite immunisé contre la tumeur résorbée, et même à un certain degré contre d'autres tumeurs (Contamin, Clunet).

3° L'*immunité passive par injection de sérum chargé d'anticorps* se heurte jusqu'à présent à des difficultés insurmontables.

On n'a pu mettre en évidence des anticorps anticancéreux et la sérothérapie ne peut donc tendre qu'à obtenir des anticorps antitissulaires, c'est-à-dire des *auto-anticorps* ou des *iso-anticorps*. Depuis les premiers travaux de Richet et Héricourt en 1895 les recherches n'ont donné aucun résultat dans ce sens. On a essayé également la protéinothérapie et la thérapeutique

par le phénomène du choc dans les tumeurs spontanées, provoquées ou dans les greffes, mais sans plus de résultat.

Blumenthal, puis Fischera, ayant observé la présence de certains ferments anti-cancéreux chez les animaux porte-tumeur se sont servi d'autolysats de tumeur pour immuniser des animaux porteurs de la même tumeur en favorisant la résorption de celle-ci. Mais ces expériences n'ont pu être confirmées par Haaland, Frankel, Fuhner, et Borrel a signalé des dangers de l'intoxication créés par l'injection de nouveaux poisons ajoutés à ceux qui sont produits par la tumeur déjà existante.

Culture des cellules cancéreuses. — Tandis les greffes cancéreuses ont permis de bien étudier les modifications du terrain porte-greffe, les cultures sur plasma, ou autre milieu artificiel, ont facilité l'étude du tissu et des cellules cancéreuses en dehors de toute influence contingente.

La technique employée pour cultiver les cellules cancéreuses ne diffère pas de celle qui a été suivie par Carrel et ses collaborateurs pour la culture des tissus normaux. On prend des fragments de 0,001 gr. de tissu tumoral (épithélioma de la souris, sarcome du rat, de la poule) qu'on place dans du plasma de l'animal correspondant, en une chambre humide, à l'étuve à 37°. L'essentiel est d'observer une asepsie des plus rigoureuses.

Les éléments ainsi cultivés en goutte suspendue en une chambre humide, ou suivant d'autres procédés, peuvent être examinés journellement au microscope pourvu d'une platine chauffante. Les cultures peuvent être encore fixées, colorées, et pour les colonies volumineuses incluses et coupées, à la paraffine.

Pour ces cultures, on s'est servi de presque toutes les tumeurs utilisées dans les expériences de greffe, en particulier de la tumeur de Jensen, du sarcome du rat et du sarcome des poules.

Des recherches faites notamment par Lambert et Hanses, par Burrows, par Wood et Prime, Hadd et Russ, v. Wassermann et d'autres, il ressort que les cellules des épithéliomas ou des sarcomes poussent très bien et plus vite que le tissu conjonctif normal. Les éléments cellulaires présentent des mouvements amiboïdes très nets, de la phagocytose et des mitoses atypiques.

Champy et Coca en 1919 ont pu cultiver un adénome du col utérin, qui les a amenés à des vues intéressantes touchant la pathogénie du cancer. Il s'agissait dans ce cas d'un polype adénomateux de la cavité cervicale de l'utérus présentant en un point une transformation épithéliomateuse. Dans la culture des fragments prélevés en partie saine, ces auteurs ont pu suivre les différents stades de dédifférenciation cytologique avec mitoses atypiques reproduisant une image histologique tout à fait comparable à celle qui était fournie par les coupes histologiques de la portion épithéliomateuse de la tumeur. Champy et Coca, relevant la similitude entre la dédifférenciation *in situ* des éléments cancéreux et celle des cellules adénomateuses cultivées *in vitro*, admettent que le mécanisme de la genèse des cellules atypiques est le même dans l'un et l'autre cas. Cela n'indique pas d'ailleurs pour eux que la cause du cancer soit la même que celle qui agit dans les cultures,

ni qu'elle soit seulement de même ordre, mais cela indique comment agit sur les cellules la cause inconnue du cancer. Nous savons en effet que certains tissus exercent l'un sur l'autre une influence qui se manifeste nettement par l'inhibition de la croissance, c'est-à-dire qu'ils s'équilibrent l'un l'autre. Si dans cet équilibre l'un des tissus prend une potentialité excessive, l'équilibre tend vers la rupture et celle-ci se produit plus aisément sous l'influence de toutes les causes qui la peuvent provoquer. On comprend très bien ainsi que l'adénome soit une cause favorisante du cancer.

On a essayé de modifier le tissu cultivé ou le milieu de culture. L'exposition du tissu tumoral à différents agents chimiques ou physiques telle que nous l'avons décrite à propos des greffes, donne des résultats identiques à celles-ci et le tissu ne se cultive plus après l'action des mêmes agents qui rendent la greffe négative. L'animal porte-greffe ne joue donc pas vis-à-vis de la greffe un rôle différent de celui du milieu de culture.

Les modifications du plasma ont été moins bien étudiées, parce qu'elles sont plus délicates et qu'elles compromettent facilement le succès de la culture.

Le plasma d'animaux naturellement résistants contre la tumeur peut servir aux cultures au même titre que celui d'animaux réceptifs, ce qui semble indiquer l'absence de ferments lytiques dans le sang des premiers ou leur innocuité *in vitro*. Le plasma d'animaux différents, du lapin, des gallinacés, du chien est graduellement moins favorable à la culture des cellules de sarcome du rat ; celles-ci cependant poussent encore sur ces milieux ; par contre, les cellules du sarcome ou de l'épithélioma ne poussent pas sur le sérum d'animaux immunisés contre ces tumeurs (Lambert et Hanes).

II. — LA PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU CANCER

Les recherches entreprises dans le but de reproduire le cancer chez l'animal ont, dans leur ensemble, un point de départ différent de celles que nous avons étudiées jusqu'ici. En effet, par la méthode des greffes qui consiste à transplanter des tumeurs chez les animaux, on étudie l'évolution de la cellule après sa transformation cancéreuse. Mais ce qui nous intéresse surtout dans le problème du cancer, c'est la cause de la métamorphose de la cellule normale en cellule cancéreuse. C'est dans ce but que l'on a cherché à reproduire expérimentalement le cancer chez les animaux. Après une série de recherches infructueuses, on est arrivé, dans ces toutes dernières années, à trouver le moyen de reproduire à volonté le cancer chez le rat et la souris.

Production du cancer par inoculation de tissu embryonnaire ou adulte.

Zahn a réalisé le premier, par implantation de nodules embryonnaires osseux, des ostéomes et des enchondromes sur les éléments transplantés, tandis que l'implantation du tissu adulte restait sans résultats. Un grand nombre d'auteurs ont repris ces expériences dans la suite, mais aucun n'est arrivé à faire du cancer par ce procédé. Léopold et Féré ont montré que

les résultats étaient plus favorables avec du tissu jeune ; d'autres (Hansemann, Askanazy, etc.), que le moment le plus favorable était celui de la grossesse ; Rous prétend que c'est après la délivrance. Allessandri, Lecène, enfin, ont obtenu des malformations complexes, véritables tératomes, qui, au bout de quelque temps, se résorbaient. En fin de compte, on peut conclure, avec Calkins, que ces recherches ont montré que les tissus embryonnaires sont capables, après greffe, de se multiplier et de se différencier pendant quelque temps dans un organisme nouveau, mais qu'arrivés à un certain degré physiologique de différenciation, ils cessent de proliférer.

Un résultat semble ressortir des expériences de Bielogolowy qui obtint, chez des grenouilles, par l'inoculation intra-péritonéale d'embryons au stade de morule, des tumeurs sarcomateuses.

En utilisant des tissus adultes (Ribbert, Stilling, Nichols, Lewin, etc.) de différents ordres (rate, épiderme, épithélium génital), ces résultats ne furent pas plus favorables, et Ewing pense que les échecs de ces recherches proviennent de ce que l'on n'a pas tenu suffisamment compte des altérations préliminaires des cellules qui précèdent la prolifération néoplasique.

Lewin et Stiewe, cependant, qui ont cherché à exalter la puissance proliférative cellulaire par adjonction de poussières d'infusoires à la greffe de tissu sain, ont déterminé des tumeurs à aspect sarcomateux qui ressemblent beaucoup à des granulomes infectieux. Ces observations sont restées isolées.

Plus intéressantes sont les expériences de Secher, qui obtint des hyperplasies papillomateuses du fond de la langue chez le rat en le nourrissant, pendant très longtemps, avec des graines d'avoine non décortiquées ; mais ces formations ne firent ni métastase, ni récidive. Stahr, reprenant ces expériences dans l'Institut de Fibiger, parvint à provoquer des proliférations épithéliales infiltrant profondément les tissus de la langue et dans 3 cas du cancer lobulé typique.

Production du cancer par des agents chimiques et physiques.

a) *Agents chimiques.* — La première tentative de production de tumeur par un agent chimique a été faite par Reinke, qui obtint, par injection d'éther dans le cristallin de salamandres, des proliférations atypiques greffables en série. Askanazy ayant remarqué la fréquence des tératomes chez le rat blanc, inocula à une série de 8 rats de la bouillie d'embryons ayant séjourné 2 à 3 jours dans une solution aqueuse d'éther ; après un an, un des animaux présentait un sarcome, un autre un épithélioma squirrheux. En remplaçant l'éther par l'hydrate de chloral, il provoqua, au bout d'un an, un épithélioma lobulé.

Fischer introduisit, en pathologie expérimentale des tumeurs, l'usage de de diverses couleurs d'aniline (Scharlachrot, Sudan III) en solution huileuse. Par injection de ce corps sous la peau de l'oreille du lapin, il provoqua des formations hyperplasiques ressemblant de près à un épithélioma, mais disparaissant dès qu'on cesse les injections. Reprenant les expériences de Fischer, Clunet a obtenu, par injections dans le derme de l'oreille du lapin, de diverses couleurs d'aniline, la métaplasie des follicules pileux, des

glandes sébacées, la production de volumineux kystes et même, dans un cas, une petite tumeur bénigne formée d'arborescences épithéliales et renfermant des perles cornées typiques. Ensuite, d'autres auteurs, comme Schminke et Wacker, ont montré qu'on pouvait obtenir une formation analogue avec toutes les substances solubles dans les lipoïdes (benzol, naphtaline) et par les divers produits de désintégration des albumines (scatol, indol, pyridine). Enfin, on obtient les mêmes résultats avec l'huile de paraffine brute ou l'essence de tabac. Ces diverses expériences, on le

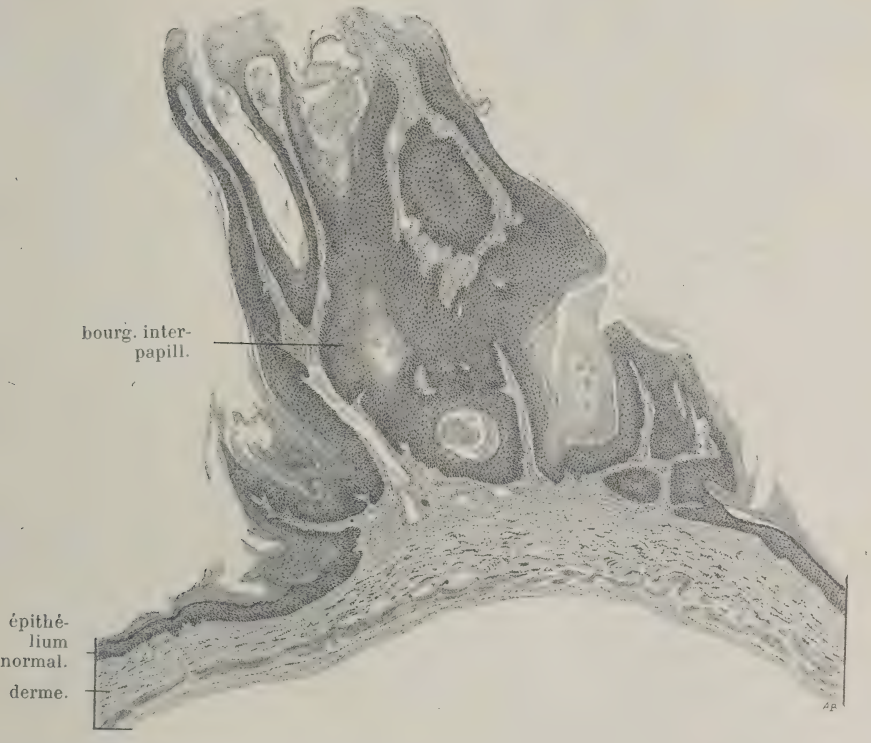


Fig. 121. — *Papillome du goudron provoqué expérimentalement chez une souris blanche.* (D'après une préparation de Fibiger[1].) (Gr. : 48/1.)

voit, n'ont abouti qu'à la création de simples processus hyperplasiques, irritatifs, et rien de plus (Jores et Snow).

Cependant, tout récemment, un auteur japonais Yutaka Kon en faisant ingérer à des lapins de la lanoline non purifiée put obtenir des formations adénomateuses de la muqueuse gastrique et papillomateuses de la langue. Ces travaux ne furent pas confirmés par Fibiger et ses collaborateurs.

En se servant du goudron comme agent irritant on a obtenu des résultats tout différents des précédents.

1. Nous tenons à remercier très vivement M. Fibiger qui, avec une grande amabilité, nous a communiqué ses préparations personnelles et nous a permis de les reproduire.

Des auteurs japonais, Yamagiva et Ichikava ont réussi, en badigeonnant avec du goudron de houille l'oreille du lapin, à provoquer chez 12 animaux

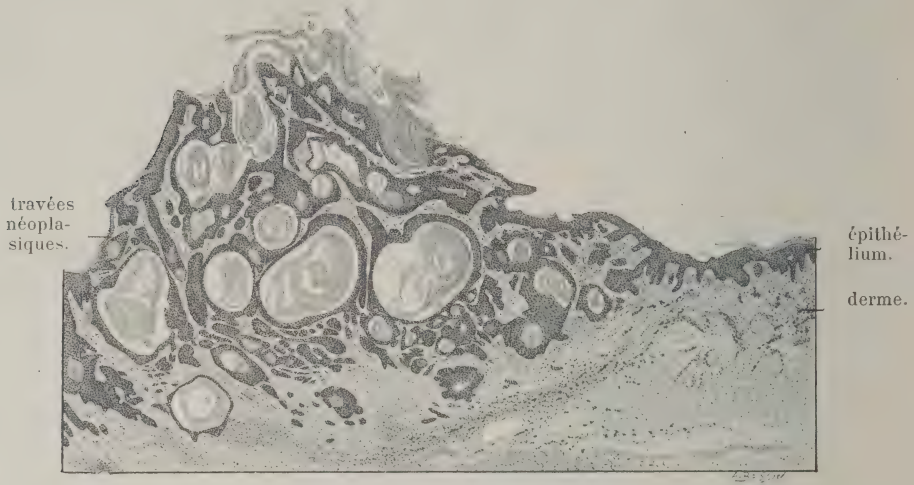


Fig. 122. — *Épithélioma du goudron provoqué.*
(D'après une préparation de Fibiger. (Gr. : 35/1.)

des épithéliomas, dont 3 avec métastases ganglionnaires. Tsutsui a obtenu

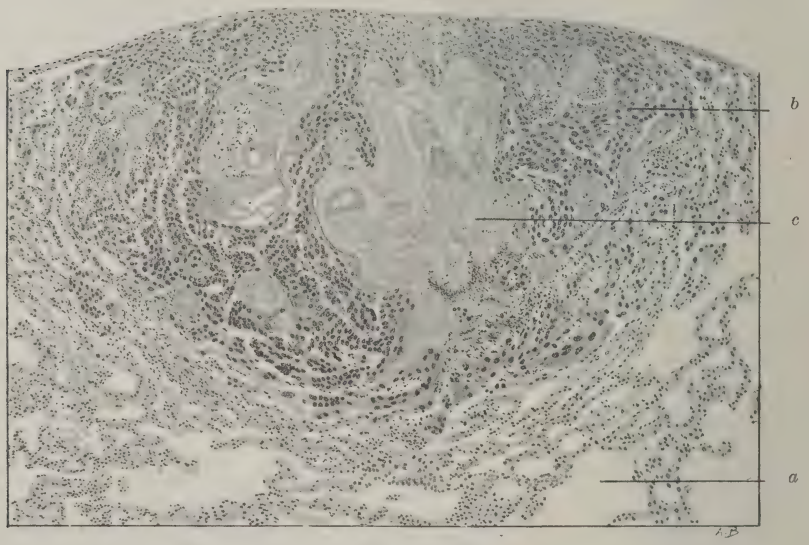


Fig. 123. — *Métastase pulmonaire d'un épithélioma du goudron chez la souris.*
a) Alvéoles pulmonaires. — *b*) Travées épithéliales néoplasiques. — *c*) Masse de substance cornée. (D'après une préparation de Fibiger.) (Gr. : 110/1.)

les mêmes résultats chez la souris ; chez 35 animaux apparurent des tumeurs, dont 16 carcinomes et 1 sarcome.

Ces recherches furent reprises en 1920 à Copenhague sur une grande échelle par Fibiger et Bang. Ces auteurs badigeonnèrent un lot de 45 souris pendant un temps variant de 25 à 592 jours. Après les premiers badigeonnages 15 souris succombèrent. Celles-ci ne présentaient que des altérations faibles au point badigeonné ; chute des poils, phénomènes inflammatoires

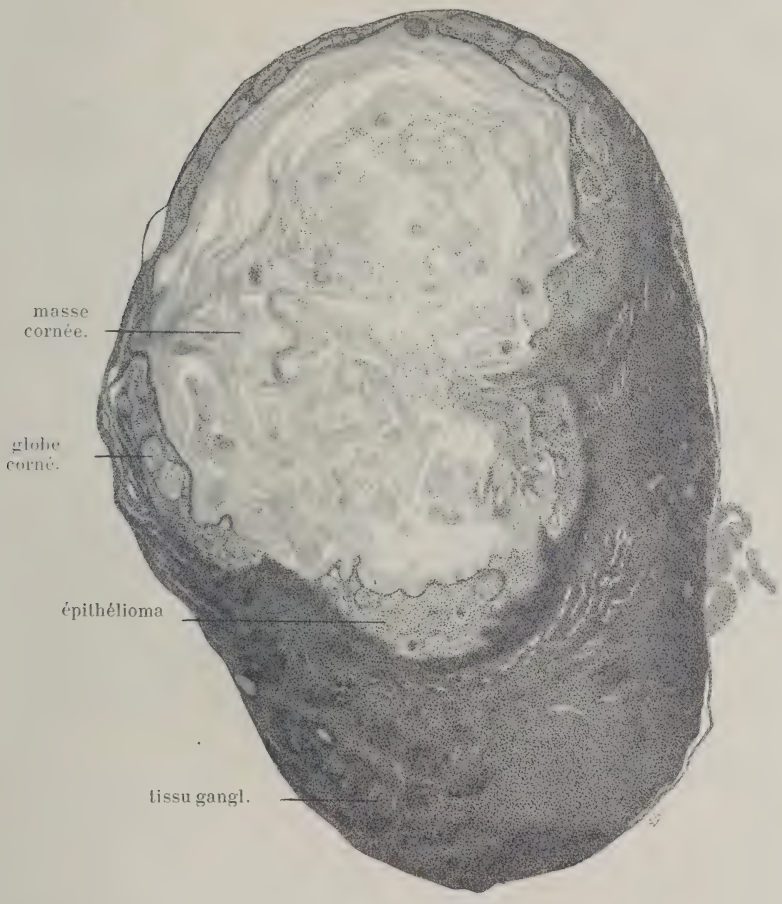


Fig. 124. — *Métastase ganglionnaire d'un épithélioma du goudron chez la souris blanche.* (D'après Fibiger.) (Gr. : 35/1.)

peu accusés, épaississement et rugosité de la peau, fissures et croûtes. Dans quelques cas seulement les auteurs constatèrent au microscope de légères proliférations épithéliales en surface. Parmi les souris qui survécurent pendant 200 jours environ au premier badigeonnage, ils virent apparaître des papillomes et des cornes cutanés souvent de dimensions énormes. Parfois les tumeurs se détachent et laissent des ulcérations recouvertes de croûtes épithéliales ; celles-ci présentent au microscope des infiltrations intradermiques du type des épithéliomas. Sur 26 souris, ainsi mises en expérience, 23 présentèrent des tumeurs malignes [21 fois des épithéliomes

typiques, 2 fois des tumeurs combinées, épithélio-sarcomes]. Ces tumeurs s'infiltrent en profondeur en envahissant les muscles sous-cutanés ; elles font des métastases ganglionnaires (6 cas) ou pulmonaires (2 cas). La transplantation en série ne réussit que dans 3 cas sur 5 ; elle est plus facile dans les tumeurs combinées que dans les tumeurs simples. Si on cesse, après le 200e jour, le badigeonnage au goudron, les tumeurs se développent quand même et provoquent finalement la mort de l'animal. Actuellement les auteurs ont obtenu 86 épithéliomas cutanés avec 22 métastases et dans un

Fig. 125. — *Épithélio-sarcome du goudron chez la souris blanche.* (D'après Fibiger.) (Gr. : 200/1.)

cas, Seedorff, réussit à obtenir un épithélioma cylindrique du sein par injection de goudron dans la glande mammaire d'une souris.

Le temps d'apparition des tumeurs varie en général entre 3 et 5 mois et l'âge des animaux ne joue aucun rôle dans le pourcentage des résultats. Comme produit, les auteurs se sont servis de goudron de houille ne contenant que des traces infimes (0,0003 pour 100) d'arsenic ; ceci vient à l'encontre de l'idée de Bayet qui admet que le « Cancer du goudron » chez l'homme est provoqué par l'arsenic. Murray vient de reprendre (1921) les expériences de Fibiger et Bang avec des résultats analogues. Il a en outre montré que, même avant de présenter des caractères histologiquement cancéreux, les tumeurs du goudron étaient greffables en série.

Les recherches de Fibiger sur le cancer du goudron sont importantes à plusieurs points de vue ; elles nous apportent, tout d'abord un procédé facile de faire expérimentalement du cancer à volonté dans une région

comme la peau où l'on peut suivre aisément le développement des tumeurs. De plus, elles nous montrent que les causes de la production du cancer peuvent avoir disparu depuis un certain temps au moment où naît le néoplasme. Enfin le goudron apparaît comme un agent particulièrement favorable à la production du cancer et ceci rapproche les expériences des auteurs japonais et danois de l'observation clinique du cancer chez les ouvriers du goudron.

b) *Agents physiques.* — On a employé comme agents physiques le chaud, le froid, la lumière, l'électricité et les rayons X.

Les tentatives faites par le froid ou le chaud n'ont abouti qu'à des échecs.

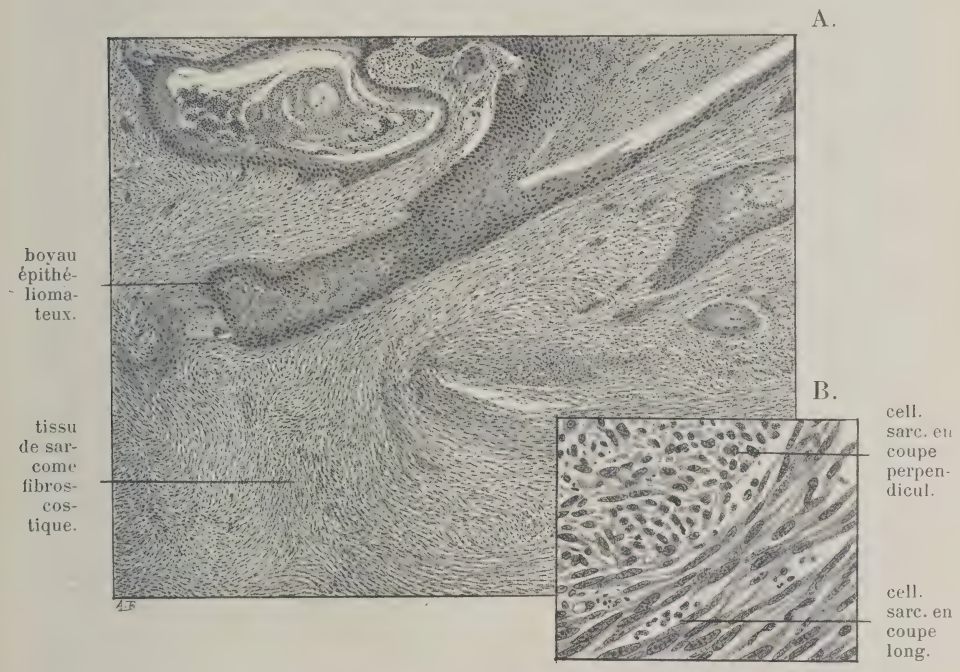


Fig. 126. — *Épithélio-sarcome apparu au cours de la greffe en série d'un épithélioma du goudron chez la souris blanche.*

A. — Aspect de la tumeur à un faible grossissement. (Gr. : 120/1.) — B. — Zone sarcomateuse à un fort grossissement. (Gr. : 420/1.)
(D'après une préparation de Fibiger). Gr. : 32/1.

Il en a été de même de l'action des rayons ultra-rouges et ultra-violets, ou de l'action des divers agents électriques, qui ne sont parvenus qu'à provoquer des réactions hyperplasiques simples.

Par contre, l'action des rayons X a donné des résultats du plus haut intérêt. L'étude minutieuse de l'action des rayons X sur les tissus, notamment celle du cancer des radiographes, poursuivie en France par Béclère, Menetrier et Clunet, Darier, devait servir de point de départ à ces recherches.

Menetrier et Mallet ont cherché à provoquer du cancer chez l'animal, par l'action des rayons X, en suspendant des cages de rats blancs au voisi-

nage d'ampoules ; mais ils n'ont observé que des phénomènes d'hyperplasie et de métaplasie, surtout au niveau des oreilles, et non des tumeurs malignes.

C'est à Clunet que revient le mérite d'avoir vu le premier apparaître une tumeur maligne sur une radiodermite expérimentale du rat blanc.

Dans le premier cas, la tumeur apparue après huit alternatives d'ulcération et de cicatrisation, 14 mois après le début des irradiations, a récidivé après ablation chirurgicale macroscopiquement complète, et a entraîné la mort de l'animal par prolifération et envahissement destructif de tous les tissus voisins. Cette tumeur était un sarcome à cellules polymorphes, dont

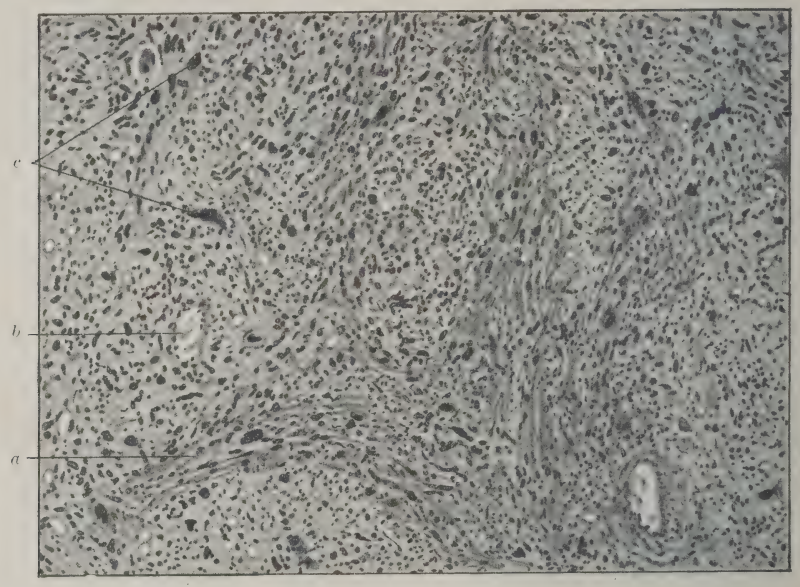


Fig. 127. — *Sarcome du rat développé sur radiodermite chronique ulcérée.*

La tumeur est apparue 9 mois après la cessation de toute irradiation. Elle a amené la mort de l'animal au bout de 2 mois. Cette tumeur a été inoculée en série chez le rat. (Pièce de Pierre Marie, J. Clunet et Raulot-Lapointe). Gr. 110/1.

a) Faisceau de fibroblastes, en coupe longitudinale. — *b*) Capillaire. — *c*) Cellules à noyau monstrueux.

les pièces ont été présentées à l'Association française pour l'étude du cancer ; elle n'a pu être perpétuée par greffe en série.

Au contraire, dans un second cas, Clunet a réussi à provoquer une tumeur greffable en série sur quatre générations de rats neufs. Cette tumeur, apparue, comme la précédente, sur une radiodermite ulcéreuse, née sous l'épiderme régénéré, à plus d'un centimètre de la petite zone ulcérée préexistante, avait atteint en 15 jours le volume d'une noix. Elle a envahi les muscles des membres inférieurs et de la paroi abdominale ; l'animal est mort à la suite de l'extirpation chirurgicale.

Clunet admet qu'il s'agit bien d'une tumeur et non d'une réaction hyperplasique inflammatoire, en raison des caractères histologiques de l'élément tumoral et de ses propriétés de greffe en série. Il se pose à ce propos la

Sarcome expérimental du rat développé sur radiodermite. (*d'après une pièce de* CLUNET).

Demoulin, Sc.

question de savoir si le développement du néoplasme par les rayons X est dû à une action biologique spécifique, ou si, au contraire, l'ulcération

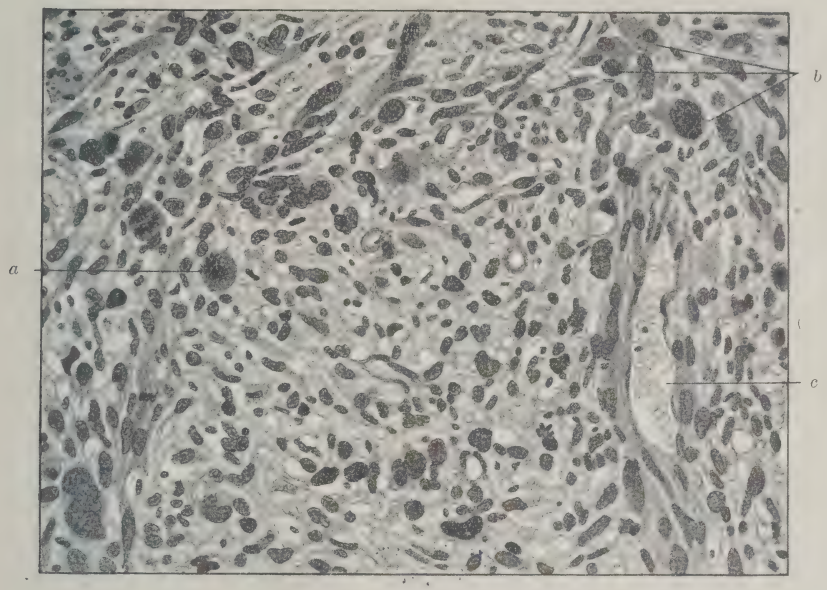


Fig. 128. — *Sarcome du rat sur radiodermite.*
Même cas que figure 127; fort gross. : 350/1.
a) Capillaire à parois formées de cellules sarcomateuses. — *b*) Cellules atypiques, noyaux monstrueux. — *c*) Noyau en mitose.

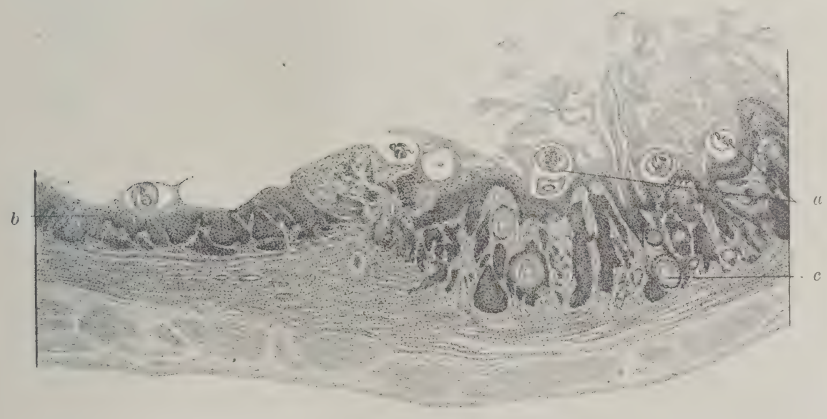


Fig. 129. — *Epithélioma spiroptérien au début, dans l'estomac d'un rat pie.*
(D'après une préparation de Fibiger). Gr. : 45/1.
a) Spiroptera neoplastica. — *b*) Epithélium malpighien de la poche gastrique. — *c*) Globe corné.

chronique infectée a servi de porte d'entrée à l'agent hypothétique du cancer, et penche plutôt pour la première hypothèse. Les expériences de Clunet n'ont pas été reprises jusqu'ici, à notre connaissance, et sans

vouloir en rien diminuer leur valeur, nous croyons devoir relever les critiques dont elles ont pu être l'objet. L'analogie entre le cancer des radiographes et la tumeur de Clunet ne peut être établie, puisque, dans le premier cas, il s'agit d'un épithélioma et dans le second d'un sarcome. De plus, le fait qu'il s'agit de sarcome, souvent si difficile à différencier des processus inflammatoires, doit être également pris en considération. Cependant, la tumeur de Clunet, dont nous avons pu étudier personnellement les préparations, a tous les caractères d'un sarcome.

c) *Irritation chronique par des agents variés.* — Les essais d'irritation

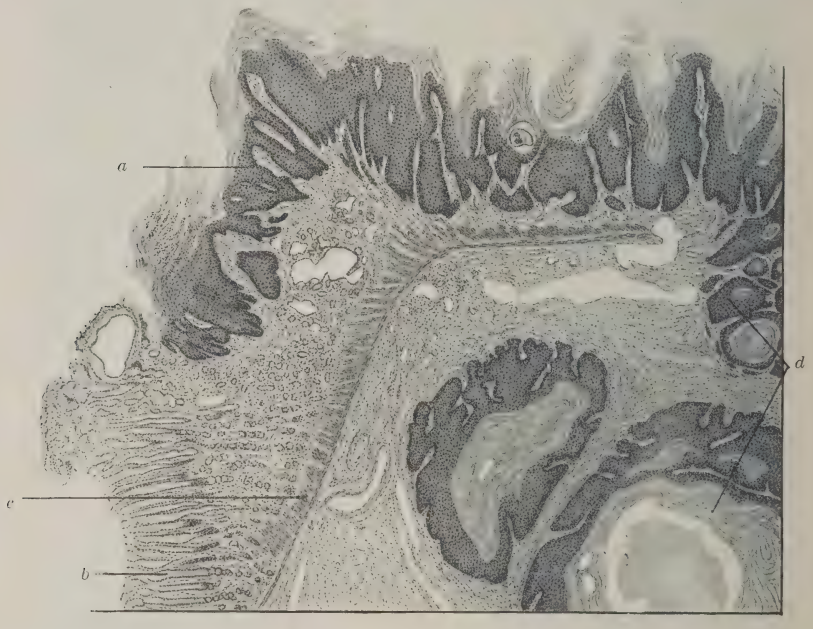


Fig. 130. — *Épithélioma spiroptérien constitué, dans l'estomac d'un rat pie.*

a) Épithélium malpighien de la poche gastrique. — *b*) Épithélium cylindrique. — *c*) Globes cornés et amas épithéliaux développés au-dessous de la sous-muqueuse. — *d*) Musculaire muqueuse. (D'après Fibiger.) (Gr. : 26/1.)

mécanique violente, quels qu'ils soient, n'ont pas abouti à provoquer du cancer. En effet, Ribbert obtint des réactions hyperplasiques papillomateuses en grattant fréquemment la lèvre du lapin, en ligaturant les conduits excréteurs des glandes mammaires, ou en pratiquant des déplacements mécaniques ; Brosch, en frappant l'épiderme ou en y introduisant de la paraffine fondue pendant des semaines ou des mois, ne détermina que des réactions inflammatoires chroniques.

Production du cancer par les parasites animaux. — La théorie parasitaire des tumeurs, soutenue par Borrel et Haaland devait trouver dans les recherches de Fibiger, une confirmation des plus intéressantes.

Le point de départ des recherches de cet auteur a été la constatation

faite, au cours d'autopsies de trois rats sauvages, d'une tumeur fibro-épithéliale de la paroi de l'estomac. Les préparations microscopiques montrèrent la présence, dans le tissu tumoral, d'un nématode d'un type non encore décrit : le *Spiroptera neoplastica*. Ce parasite a comme hôte intermédiaire une blatte (cafard) : *Periplaneta americana*. Celle-ci avale les œufs embryonnés du nématode qui, devenus libres, se dirigent dans les muscles striés du prothorax et des extrémités de la blatte où, au bout de 5 à 6 semaines environ, on peut les voir enkystés et enroulés en spirale.

Fig. 131. — *Épithélioma spiroptérien de l'estomac formant un gros nodule tumoral dans la profondeur de la muqueuse (rat pie).*
(D'après une préparation de Fibiger.) Gr. : 26/1.

a) Épithélium malpighien de la poche gastrique. — *b*) Boyaux épithéliaux en profondeur. — *c*) Substance cornée. — *d*) Musculaire muqueuse.

Quand les rats dévorent les blattes, les larves des muscles de celles-ci sont mises en liberté et vont se fixer sur l'épithélium pavimenteux de la poche gastrique du rat, quelquefois aussi au niveau de l'œsophage et de la cavité buccale. Fibiger, en nourrissant des rats avec des blattes infectées de spiroptera put reproduire expérimentalement, dans une notable proportion, la tumeur qu'il avait rencontrée chez le rat. Ces lésions consistent, le plus souvent, en une hyperplasie papillomateuse épithéliale et, dans quelques cas, en un véritable épithélioma malpighien corné, infiltrant profondément les parois de l'estomac.

Ces tumeurs envahissent peu à peu la muqueuse et la sous-muqueuse et finissent par s'étendre jusqu'au péritoine. Fibiger a constaté dans l'œso-

phage des altérations inflammatoires et hyperplasiques, mais jamais de cancer, tandis que dans la langue l'invasion des spiroptères provoque une glossite desquamative et parfois (5 cas) un épithélioma lobulé absolument identique au cancer de la langue de l'homme. Fibiger a obtenu ainsi sur 116 rats pie la formation de cancer dans 55 pour 100 des cas.

Les métastases du carcinome spiroptérien du rat-pie ont une tendance marquée à se localiser dans les poumons (6 cas sur 33) ; elles ont ordinairement des dimensions très faibles et ne sont appréciables que sur coupes

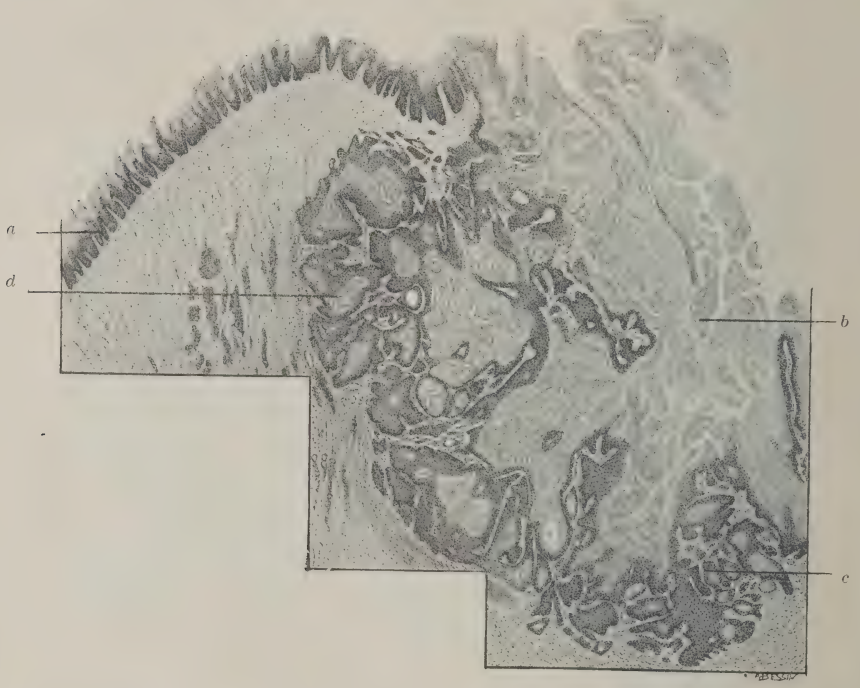


Fig. 132. — *Épithélioma spiroptérien de la langue d'un rat pie.*
(D'après une préparation de Fibiger.) Gr. : 30/1.

a) Épithélium lingual. — *b*) Substance cornée et ulcération. — *c*) Amas épithéliaux néoplasiques. — *d*) Globes cornés.

microscopiques sériées. Une seule fois dans le cancer de l'estomac, deux fois dans le cancer de la langue, il y eut des métastases ganglionnaires ou lymphatiques. Ces métastases présentent la structure des tumeurs primitives et ne contiennent jamais de spiroptères.

En faisant ingérer à des souris blanches des spiroptères, dans les mêmes conditions que chez les rats, Fibiger observa des lésions inflammatoires et hyperplasiques très intenses, mais très rarement du cancer (3 cas sur 200 souris ayant survécu 145 à 600 jours à l'ingestion de parasites), alors que chez le rat il apparaît dans un temps variant de 2 à 10 mois. Le cancer de la souris métastase de la même façon que le cancer spiroptérien du rat. Une de ces métastases a pu être greffée en série à des souris pendant quatre générations et conservée durant un an.

Fibiger a ainsi mis au point un procédé qui permet d'obtenir, dans environ la moitié des cas et dans un intervalle variant entre un mois et demi et 10 mois, un cancer absolument typique de la muqueuse épithéliale gastrique, chez le rat pie. Celui-ci présente vis-à-vis du cancer du goudron le désavantage de ne pouvoir être suivi dans son développement chez l'animal vivant et de nécessiter le sacrifice des animaux avec étude nécropsique et histologique sur coupes microscopiques sériées.

Cette étude poursuivie par Fibiger a conduit à des constatations intéressantes concernant le problème biologique du cancer en général.

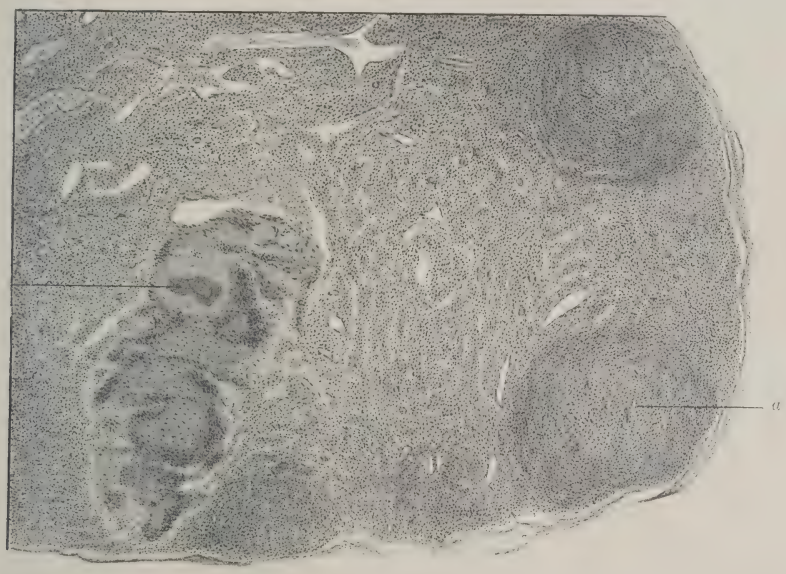


Fig. 133. — *Métastase ganglionnaire d'un épithélioma spiroptérien de l'estomac du rat pie.*
(D'après une préparation de Fibiger.) Gr. : 58/1.
a) Follicule lymphoïde. — *b*) Amas épithélial néoplasique.

C'est d'abord le fait que l'épithélioma gastrique spiroptérien se développe simultanément en plusieurs points, séparés les uns des autres, et que ces foyers multicentriques correspondent à de petits groupes cellulaires ou même à des cellules uniques. Ceci plaide en faveur de la théorie qui admet que le cancer s'accroît par prolifération de ses propres cellules, et non par transformation des cellules du voisinage. C'est ensuite le fait que le cancer ne naît pas toujours sur des lésions inflammatoires préalables, car on peut le voir apparaître en des endroits où la muqueuse est saine; enfin le développement du cancer n'est jamais en rapport avec l'intensité des réactions inflammatoires. Fibiger en conclut que *le cancer est dû à un processus à part n'évoluant que dans des conditions spéciales et s'associant, comme complication indépendante et essentiellement différente, à la simple prolifération épithéliale hyperplasique et hétérotypique dont il ne représente nullement le point terminal. Il ne faut donc pas attribuer à l'inflamma-*

tion une influence quelconque sur la croissance du cancer en plein développement; au contraire il est probable que l'inflammation est plutôt un phénomène secondaire, ou en tout cas coordonné à la cause qui détermine l'évolution du cancer.

Le fait que la muqueuse ne contient à peu près jamais de microbes, permet d'exclure leur rôle dans la formation du cancer. Il faut donc admettre que le parasite a un effet spécifique sur la muqueuse et y produit la transformation néoplasique. Ceci ressort des expériences de Fibiger et de Wassink qui ont constaté qu'un 2e nématode du genre *Trichosoma* qui vit en parasite dans l'estomac du rat, s'incruste comme le spiroptère dans l'épithélium malpighien gastrique, mais n'y produit aucun trouble.

D'autre part, le fait que chez des souris blanches, et chez des rats d'autres espèces (rat sauvage, surmulot), le spiroptère détermine le plus souvent des modifications du type inflammatoire, rarement du type néoplasique, et que chez la souris domestique et le mulot il ne fait jamais de cancer, montre bien qu'il existe une prédisposition de race et d'espèce à l'égard du cancer spiroptérien. L'âge et le sexe, par contre, ne jouent aucun rôle, car le cancer apparaît chez les animaux jeunes comme chez les animaux adultes ou âgés.

Aussi, pour Fibiger, la doctrine de l'importance jouée par l'âge dans la prédisposition du cancer a besoin d'être revisée. Nous souscrivons pour notre part entièrement à cette affirmation. Enfin l'extirpation de la rate n'augmente pas le nombre des animaux cancéreux et vient infirmer l'opinion classique du rôle protecteur de cet organe contre le cancer.

De la série des expériences de Fibiger, tant sur le cancer spiroptérien, que sur le cancer du goudron il ressort enfin que l'agent peut avoir disparu depuis longtemps quand se fait l'apparition de la tumeur; la présence de l'agent causal n'est donc pas nécessaire une fois le cancer établi.

Il faut rapprocher des expériences de Fibiger celles de Bullock et Curtiss; ces auteurs se sont servi du *cysticerque fasciolaris*, parasite du foie des rongeurs, pour obtenir des tumeurs sarcomateuses du foie. En faisant ingérer à 350 rats de 4 espèces différentes, 1 ou 2 gouttes d'émulsion contenant 10 à 60 œufs du *tænia crassicollis*, ils obtinrent 250 fois un sarcome fuso-cellulaire (ou à cellules polymorphes) à point de départ hépatique et toujours centré par un cysticerque. 52 fois ils constatèrent des métastases péritonéales et pleurales, une fois des métastases pulmonaires et cardiaques. Sur 43 tumeurs transplantées, 41 donnèrent des greffes énormes dont le poids dépassait parfois celui de l'animal porte-greffe. Il semble donc qu'on puisse obtenir par l'ingestion de cysticerques, un sarcome du foie, comme on obtient par l'ingestion de spiroptères un épithélioma de l'estomac.

Production du cancer par des agents animés. — Nous citerons pour mémoire les tentatives infructueuses de reproduction des tumeurs au moyen d'agents parasitaires ou microbiens: celles de San Felice avec le myxomycète, de Léopold avec des protozoaires, de Roncali avec des blastomycètes, de Schmidt avec le *bacillus neoformans* des plantes et de Doyen avec le *micrococcus neoformans*.

Sarcome infectieux des oiseaux. — La théorie infectieuse du cancer a trouvé dans les travaux de Peyton Rous sur le *Sarcome des poules* une série d'arguments suffisamment impressionnants pour justifier les nombreuses et vives discussions soulevées par cette question. Peyton Rous eut en effet le mérite de découvrir en 1909 chez la poule l'existence d'une *tumeur du type sarcome*, transplantable non seulement par greffes, mais encore par inoculation de bouillie ou de filtrat de la tumeur.

Peu de temps après, ces expériences furent reprises au Japon par Fujinami et Hayashi, puis plus tard dans d'autres pays, notamment en Italie par Pentimalli et en France par Borrel et par Peyron. Ces auteurs se servirent soit de tumeurs primitives filtrées ou desséchées; soit de poudre de tumeur envoyée par Peyton Rous.

C'est ainsi que bientôt, dans tous les laboratoires où l'on travaille le cancer, se poursuivirent des recherches sur cette intéressante tumeur à laquelle on donne souvent avec raison, le nom de tumeur de Peyton Rous[1].

I. **Siège et caractères de la tumeur.** — La tumeur spontanée est rare; elle apparaît au niveau des muscles pectoraux pour envahir rapidement le thorax puis les viscères et tue en général l'animal en quelques semaines. Elle est facilement transplantable en série.

Macroscopiquement, la tumeur présente l'aspect typique d'un sarcome; de consistance élastique, souvent très volumineuse, elle offre à la coupe une teinte homogène, rouge-grisâtre, ou bien un aspect lardacé avec quelques formations kystiques et hémorragiques. En général sa consistance est molle et rappelle celle d'un myxome; plus rarement elle est dure, fibreuse et contient même des amas cartilagineux ou osseux, (type ostéo-chondro-sarcome).

Les métastases sont fréquentes et se font dans les différents viscères, notamment au niveau du foie, du poumon et des reins.

Microscopiquement l'aspect est variable suivant le moment où on examine la tumeur.

Au début, c'est-à-dire dans les 3 à 10 premiers jours, on se trouve en présence d'un tissu inflammatoire banal, composé de polynucléaires et de lymphocytes, avec néoformation vasculaire et prolifération scléro-conjonctive prononcées.

Plus tard, à des époques variant avec l'évolution de la tumeur, le tissu inflammatoire du type aigu est peu à peu remplacé par une prolifération conjonctive fibroblastique qui finit même par demeurer seule.

A ce moment le diagnostic entre une prolifération inflammatoire ou néoplasique conjonctive n'est déjà plus possible, par l'examen histologique seul. Un examen fait 2 ou 3 jours plus tard, montre un tissu nettement et purement sarcomateux : travées de cellules fusiformes souvent orientées en

1. M. Peyton Rous a bien voulu faciliter notre travail en nous envoyant très aimablement la série de ses travaux personnels, ainsi que des préparations des différents types histologiques de sa tumeur. Nous nous faisons un plaisir et un devoir de lui adresser ici nos plus vifs remerciements.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

tourbillons, avec vaisseaux du type sarcomateux; monstruosités et atypies cellulaires (fig. 135).

Souvent l'aspect histologique de la tumeur est complexe; aux cellules fusiformes s'ajoutent des cellules plus ou moins arrondies, polygonales et des cellules géantes. Ce type de sarcome polymorphe, associé au sarcome fibroblastique pur, peut se conserver longtemps au cours des inoculations en série.

Fig. 134. — *Aspect macroscopique de la tumeur de Peyton Rous chez la poule (Plymouth Rock).* Tumeur transplantée ayant déterminé la mort en 37 jours.
A noter, à gauche la tumeur primitive pectorale et dans le poumon et le foie, les noyaux secondaires.
(D'après une photographie de Peyton Rous).

Dans les métastases, la structure est identique à celle des tumeurs primitives.

A côté du *sarcome fibroblastique* qui est le type le plus fréquent (P. Rous, Pentimalli, Fujinami), on peut retrouver l'aspect de l'*ostéo-chondro-sarcome*, étudié par P. Rous, Murph et Tytler et du *sarcome fissuraire* (P. Rous).

Deux auteurs japonais, Koon et Fuji en inoculant la tumeur de Peyton Rous à la « poule orientale nègre », ont obtenu un *sarcome mélanique*. Il existe, à l'état normal, chez cet animal une grande quantité de cellules pigmentaires qui se retrouvent dans tous les viscères, dans le tissu conjonctif, (os, cartilage, derme) et même dans les centres hémopoïétiques; chez cette variété de poule le cal d'une fracture prend une coloration noire intense par imbibition mélanique. En inoculant le chondro-sarcome et le myxo-sarcome de la poule (Plymouth Rock) Koon et Fuji ont obtenu des greffes positives dans 60 pour 100 des cas avec le chondro-sarcome, dans presque 100 pour 100 avec le myxo-sarcome; mais tandis que les greffes de chondro-sarcome présentaient les mêmes caractères que la tumeur primitive, celles du myxo-sarcome étaient fortement pigmentées.

Les métastases pulmonaires et médiastinales étaient de teinte grisâtre, analogue à celle de la tumeur primitive; mais au cours des transplantations successives, la pigmentation disparut progressivement et le myxome reprit finalement sa teinte originale jaune-rosé. Au microscope les cellules rondes et fusiformes contiennent de grosses granulations pigmentaires absolument amorphes, mais jamais de granulations naissantes.

Peyron admet que la tumeur de Peyton Rous est une tumeur musculaire, un *rhabdomyome*. Après inoculation du filtrat de la tumeur dans le muscle pectoral de la poule, il note comme élément prédominant du processus tumoral, l'existence d'une cellule qui aurait tous les caractères de la cellule primitive du muscle strié, du myoblaste, qu'il appelle « myocyte » ; cette cellule se retrouverait également dans les métastases, en particulier dans

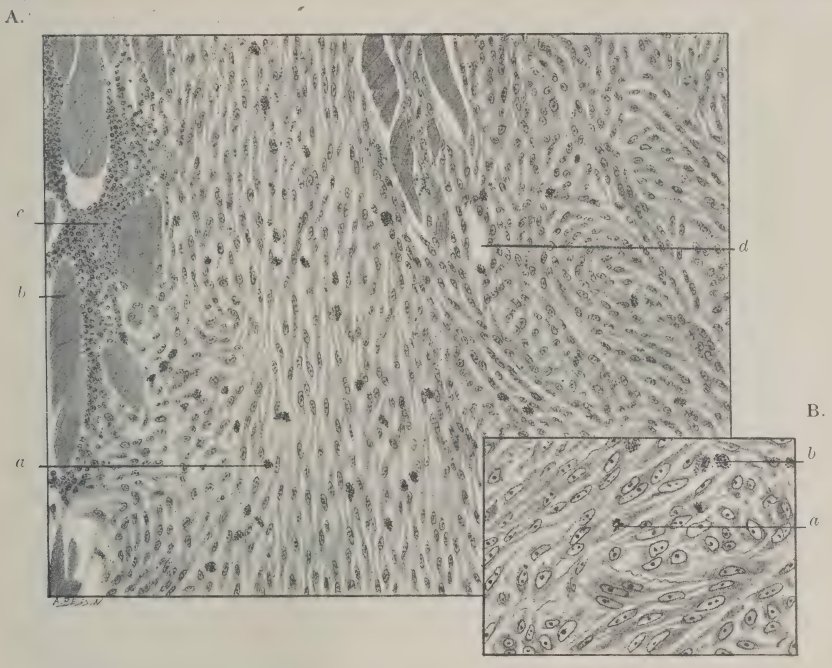


Fig 135. — *Tumeur de la poule développée dans le muscle pectoral par suite de greffe d'une tumeur semblable* (77e passage).

A. — Aspect de la tumeur à un faible grossissement (250/1) montrant son type sarcomateux.
a. — Cellules fusiformes avec noyaux en mitoses,
b. — Fibre musculaire striée du pectoral,
c. — Infiltrat de lymphocytes,
d. — Vaisseau du type sarcomateux.
B. — Un point de la préparation précédente, à un plus fort grossissement (420/1).
a. — Cellule fibroblastique avec noyau en mitose,
b. — Éosinophile infiltrant la tumeur.
(D'après une préparation de Peyton Rous).

l'ovaire. Cette opinion est loin d'être démontrée, à notre avis, et les cellules considérées par Peyron comme des myocytes nous semblent pouvoir être plutôt interprétées comme des cellules musculaires en voie de régression inflammatoire.

II. **La cause du sarcome de la poule** a été attribuée par tous les auteurs qui se sont occupés de la question (P. Rous, Pentimalli et Funk) à un virus filtrant dont on s'est efforcé en vain jusqu'ici de préciser la nature. En utilisant du sérum d'oie inoculée préalablement avec du sarcome de la poule,

P. Rous a pu déterminer une immunisation positive très passagère.

Pentimalli a cherché de son côté à préciser les dimensions de cet agent et a vu que le filtrat à travers une bougie poreuse du type Berkefeld N ou V était encore actif, tandis que le dyalisat à travers une membrane de collodion, ne laissant plus passer la molécule de l'albumine, ne l'était plus. Cet auteur suppose donc que l'agent du sarcome des poules est d'un volume intermédiaire à la molécule totale d'albumine et à la molécule de peptone.

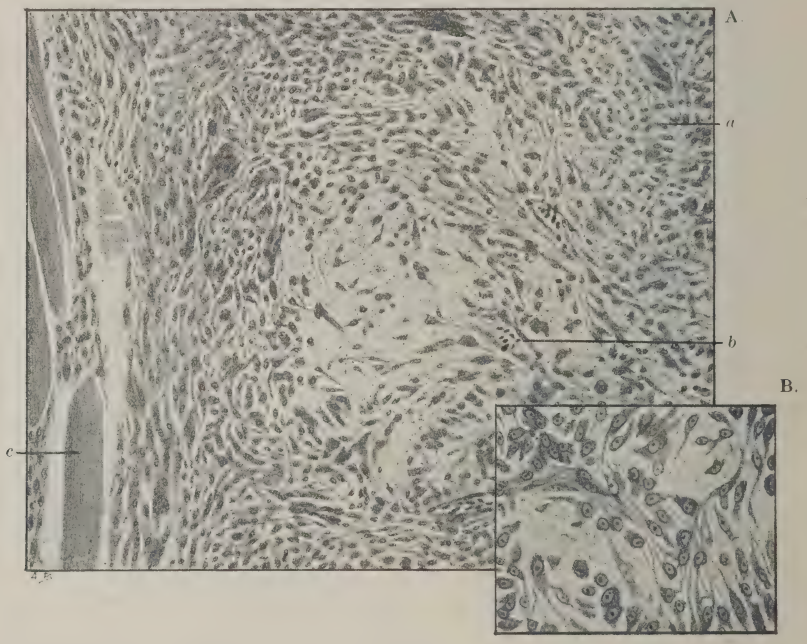


Fig. 136. — *Tumeur développée, après injection dans le muscle pectoral de la poule, d'un filtrat de tumeur sur bougie Berkefeld.*
(D'après une préparation de Peyton Rous.)

A. — Aspect à un faible grossissement, montrant la structure fibroblastique de la tumeur. (Gr. : 200/1.)
a. — Cellules fusiformes en coupes perpendiculaires ou parallèles,
b. — Vaisseau contenant des globules rouges nucléés,
c. — Fibre musculaire striée du pectoral.
B. — Aspect fuso-cellulaire des cellules légèrement dissociées à un grossissement de 420/1.

La sensibilité de l'agent vis-à-vis de la dessiccation semble peu importante, puisque la poudre obtenue par dessiccation de la tumeur (acide sulfurique dans le vide) est encore active, même après 10 mois. La résistance à la chaleur varie suivant la teneur en eau; le chauffage à 55° pendant 15 minutes rend le filtrat inactif, la dégélation et congélation plusieurs fois répétées aboutissent aux mêmes résultats. Le radium ou les rayons X ne modifient pas son action.

Du point de vue chimique, les désinfectants énergiques, organiques ou minéraux le détruisent rapidement; tels le chloroforme, l'acétone, l'alcool, le formol à 1/120, le sublimé à 1/1000, la teinture d'iode à la concentration de

1 : 250 à 1 : 2500, la potasse caustique à 1 pour 100 et l'acide chlorhydrique à 0,8 pour 100. D'autres substances, notamment les colorants aniliniques et la pyocyanine qui inhibent l'action d'autres virus filtrants n'empêchent pas celle de l'agent du sarcome.

III. **Conditions d'action**. — Les conditions d'action de l'agent du sarcome des oiseaux ont été établies par Peyton Rous et ses collaborateurs dans les limites suivantes :

Le virus peut être filtré, mais sur bougies Chamberland, sous pression

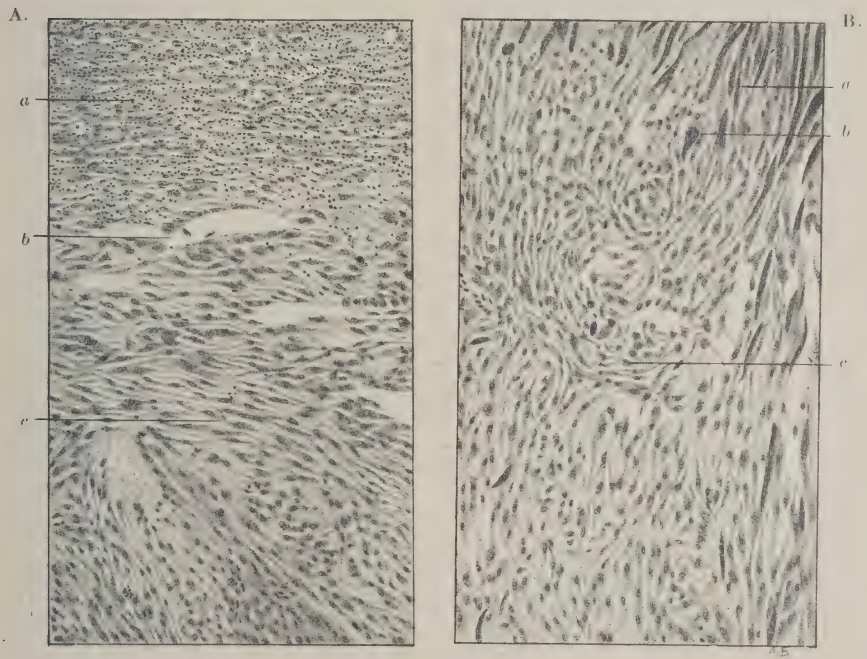


Fig. 137. — *Métastases spléniques et cardiaques de la tumeur précédente.*
(D'après des préparations de Peyton Rous).

A. — Métastase splénique. (Gr. : 250/1.)
a. — Tissu splénique,
b. — Vaisseau sans paroi propre, du type sarcomateux,
c. — Travée néoplasique formée de cellules fusiformes.

B. — Métastase cardiaque. (Gr. : 250/1.)
a. — Fibres striées du myocarde,
b. — Fibre cardiaque en voie de régression,
c. — Cellules fusiformes du sarcome.

basse (40-80 mill. Hg,); le filtrat passant dans les premières 40 minutes doit seul être employé. Celui-ci peut être ensuite plus ou moins dilué, suivant l'épaisseur du filtre utilisé, de façon à obtenir environ 10 à 15 gr. de tumeur pour 300 c. c. de solution de Ringer. Telles sont les conditions optima. En dosant la quantité de filtrat, on peut régler le mode de réaction et le temps que met la tumeur à se développer.

Si l'on se sert de filtres extrêmement fins comme le filtre Berkefeld V par

exemple, l'injection du filtrat seul ne provoque pas de tumeur, d'après Pentimalli.

Au lieu du filtrat, on peut se servir du broyat de la tumeur desséchée dans le vide à l'acide sulfurique, puis mis en suspension à 8 et 10 pour 100 dans le liquide de Ringer; le résultat est identique à celui du filtrat sur filtre Chamberland moyen.

Peyton Rous a montré encore qu'on pouvait inoculer la tumeur par injection du sang total d'une poule porteuse de sarcome, et que chez les animaux porteurs de métastases, le sérum était également actif. Pentimalli et Burger ont pu confirmer la première de ces données et obtenir des tumeurs même avec du sang total dilué à 1 pour 100 dans le liquide de Ringer; ils ne purent par contre provoquer de tumeur avec le sérum seul. L'injection de globules rouges lavés 5 fois dans du sérum physiologique donna toujours entre les mains de ces auteurs un résultat positif.

L'animal de choix pour ces expériences est la poule de race spéciale dite *Plymouth Rock* ou celles de races très voisines.

Par contre, les autres gallinacés, les oiseaux (pigeons) et les mammifères (rats, souris, cobayes, lapins), chez lesquels de nombreuses tentatives d'inoculation ont été faites, sont restés réfractaires.

L'état physiologique de l'animal n'est pas indifférent pour la réussite de l'inoculation; les animaux doivent être jeunes et vigoureux; les poules malades ou vieilles ne donnent pas de bonnes tumeurs, et les animaux adultes résistent aux doses ordinaires. Au contraire, chez les embryons de 7 à 10 jours, l'inoculation, et surtout les greffes, donnent des résultats extrêmement rapides; ce que réalisent des conditions analogues à celles des cultures tumorales.

Le lieu d'élection de l'injection est le muscle pectoral; c'est la voie la plus généralement employée par les expérimentateurs. Cependant Peyron a remarqué que les crêtes et les bajoues présentaient, par suite de l'abaissement de la température et de la stase vasculaire, un milieu particulièrement favorable à l'inoculation. En y injectant des doses faibles, on obtient des réactions permettant de suivre les étapes successives du développement de la tumeur. Mais, ainsi que nous l'avons dit, l'injection de filtrat très fin (Berkefeld V) dans le muscle ne donne rien si l'on n'a pas soin d'ajouter à ce filtrat une petite quantité de poudre de diatomées ou de licopode.

L'injection intra-veineuse de tumeur desséchée, ou de filtrat fin, ne donne de tumeurs qu'aux endroits où existe une lésion traumatique ou inflammatoire (Pentimalli). Podwissotzki a montré que la poudre de diatomée seule provoquait une réaction purement inflammatoire, avec cellules géantes, mais jamais de lésions comparables au sarcome.

P. Rous pense que le lieu d'inoculation joue un rôle important pour le développement de la tumeur, et Kon et Fuji croient que l'injection dans un tissu quelconque provoque la prolifération néoplasique de ce tissu quelle que soit sa nature. Pour Pentimalli au contraire, le siège de l'inoculation n'a aucune importance, puisque c'est toujours le tissu conjonctif qui réagit et donne naissance à la prolifération tumorale.

Conclusions. — Place nosographique à donner à la tumeur de Peyton Rous. — De la série des recherches que nous venons d'exposer, il ressort que la tumeur décrite par Peyton Rous chez la poule constitue un type nosographique très spécial, si on la compare aux autres tumeurs malignes actuellement connues, tant chez l'homme que chez les animaux.

Si, du point de vue anatomo-pathologique, cette tumeur présente bien l'aspect du sarcome et ne saurait en être différenciée, ses caractères de transplantation, après filtrage sur bougies, et surtout par injection du sang, lui donnent, au contraire, une individualité propre que l'on ne retrouve jusqu'ici dans aucune autre tumeur conjonctive ou épithéliale de la série animale.

Faut-il pour cela lui refuser, avec certains auteurs, tout caractère tumoral vrai et la ranger dans le groupe encore mal délimité des *pseudo-tumeurs inflammatoires*? Nous ne le pensons pas, car l'étude minutieuse que nous avons pu faire des préparations histologiques que Peyton Rous a bien voulu nous envoyer nous a conduit à y retrouver tous les caractères du sarcome le plus classique.

Mais il serait hasardeux à notre sens, d'aller plus loin actuellement, et de tirer d'un fait très particulier comme celui du sarcome de la poule, des déductions d'ordre plus général concernant la pathogénie des tumeurs et de conclure dès maintenant à la nature infectieuse des sarcomes.

Mieux vaut donc admettre que la tumeur de Peyton Rous forme un type à part, ne rentrant encore dans aucun groupement nosographique connu, et la ranger momentanément dans un cadre d'attente.

Conclusions de l'étude du cancer expérimental. — Les données fournies par les recherches expérimentales sur le cancer viennent en grande partie confirmer celles que nous possédons sur le cancer humain. En effet, il ressort de l'étude du cancer expérimental que nous venons de faire, que certaines causes (parasitaire comme le spiroptère ou le cysticerque, chimique comme le goudron) agissent de préférence ou exclusivement sur certaines espèces animales comme le rat pie, le rat mulot ou la souris blanche et se localisent de préférence sur certains organes comme l'estomac, le foie ou la peau. Mais cette corrélation de cause et de terrain n'est pas exclusive, et l'on peut observer des tumeurs identiques (épithélioma malpighien) dues à des agents différents (goudron chez la souris, rayons X chez l'homme) et des tumeurs différentes (épithélioma et sarcome) provoquées par un même agent (goudron) et sur un même organe (peau).

On retrouve donc dans le cancer expérimental, comme dans le cancer humain, cette donnée importante que nous avons cherché à mettre en valeur, à savoir *qu'à des causes étiologiques multiples répond un processus unique, celui de la cancérisation de la cellule dont la cause intime nous échappe encore.*

§ 3. LE CANCER DES PLANTES

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, que le cancer ne frappait pas seulement les différentes races humaines, mais qu'il existait également

chez les animaux, aussi bien chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid et même chez les invertébrés.

Fig. 138. — *Crown-gall du ricin; néoformation bénigne refoulant le tissu sain.*
(D'après I. Levin et M. Levine).

Des travaux récents tendent à étendre au delà du règne animal le domaine du cancer et à admettre son existence dans le règne végétal. C'est là une question encore très discutée mais qui, malgré ses imprécisions, mérite de nous arrêter, car elle est fort peu connue du monde médical.

L'étude du cancer des plantes a été poursuivie dans différentes directions. On a essayé de greffer aux plantes le cancer humain pour établir l'identité de son origine; on a tenté de provoquer chez les plantes le cancer par des irritations diverses, à l'exemple des recherches faites chez les animaux; on a étudié enfin histologiquement les excroissances tumorales des végétaux pour comparer leur structure avec celle des tumeurs animales.

Il existe chez les plantes des tumeurs ou mieux des excroissances prolifératives que l'on observe au niveau des arbres, surtout des conifères ou des arbres fruitiers comme le pommier. Mais les arbres qui portent ces tumeurs continuent à vivre et à croître sans être gênées par elles; il s'agit donc là de néoformations comparables aux tumeurs bénignes, et non au cancer.

Si les recherches histologiques poursuivies dans l'étude des tumeurs chez les plantes n'ont guère donné de résultats comparables à ceux obtenus chez les animaux, c'est qu'il existe, dans la structure des organismes animaux et végétaux, des différences fondamentales dont il faut tenir compte.

Si l'on peut donc établir des analogies, il n'est pas possible d'identifier les réactions des organismes végétaux à celles des animaux. Tandis que les

organismes animaux possèdent des éléments migrateurs, pourvus de fonctions défensives importantes, rien de tel n'existe chez les végétaux. La plante ne peut répondre aux attaques lésionnelles que par des modifications de son parenchyme, seul élément plastique de ses tissus. C'est pourquoi toutes les réactions chez les plantes varient de la nécrose ou de l'atrophie à l'hyperplasie et au nodule tumoral, sans que l'on puisse toujours reconnaître une spécificité étiologique à telle ou telle forme de prolifération.

Fig. 159. — *Crown-gall de tabac; tumeur complexe formant des feuilles.*
(D'après I. Levin et M. Levine).

Du point de vue qui nous occupe ici, seules les proliférations nodulaires tumorales doivent nous arrêter. Celles-ci peuvent siéger soit à l'intérieur des organes végétaux, soit à leur extérieur; ce sont ces dernières que les botanistes réunissent sous la dénomination commune de « *galles* ».

On peut trouver les *galles des plantes*, sur la feuille, sur la tige, sur le collet ou sur la racine. Partout où elles siègent, elles présentent :

Une structure histologique commune, dans laquelle on reconnaîtra des éléments corticaux, vasculaires et parenchymateux caractéristiques des tissus végétaux, et des aspects différentiels dus à la coordination du tissu libérien et ligneux vis-à-vis l'un de l'autre et vis-à-vis du tissu parenchymateux, ce qui permettra de reconnaître la partie de la plante où la tumeur a pris son origine.

Les recherches les plus anciennes datent de 1881 et sont dues à Villemin, de Nancy, qui a étudié les nodules tumoraux du *pin d'Alep*. Depuis, on en a retrouvé un grand nombre, tels que la *tuberculose de l'olivier*, la *galle de*

la luzerne (Wilson), *du chou-rave* (Molliard), *de la betterave* (Jensen) et *le crown-gall* ou *galle du collet* (E. Smith).

Les galles sont très répandues et on peut les rencontrer sur les arbres fruitiers, les crucifères (broussins et chaudrons des arbres, choux-raves, etc.), sur les composées (marguerites), les géraniacées (pélargonium), les ampélidées et les conifères.

Dans toutes ces néoformations, on a pu retrouver des agents infectieux dans les espaces intercellulaires ou à l'intérieur même des cellules végétales. Les parasites pénètrent dans la plante, soit à travers des solutions de continuité naturelles (stomates) ou acidentelles (traumatisme ; parasites de blessure), soit à l'aide d'une action diastasique ou d'une corrosion chimique de l'épiderme superficiel des végétaux.

Suivant la nature de ces agents, on distingue : des *galles d'insectes*, des *galles de champignons* et des *galles de microbes*.

La **galle d'insectes** est une irritation de la feuille, due à l'excrétion d'une ou plusieurs larves d'insectes logées dans des cryptes séparées ou réunies entre elles. Elle est généralement spécifique pour une espèce donnée de plantes. Dès que la larve de l'insecte a atteint sa maturité et prend son essor, la croissance du nodule cesse et la tumeur se sclérose ou se résorbe partiellement. La galle d'insectes, en particulier celle des sympidées, est donc une hyperplasie inflammatoire à structure parfaitement définie. Il s'agit d'une nécrose centrale avec prolifération du parenchyme environnant, comportant une pullulation de petites cellules plus ou moins homogènes et une sclérose périphérique par lignification des couches excentriques.

La seconde forme, la **galle de champignons**, est d'espèce plus variable et plus irrégulière que celle de la galle d'insectes. Ceci provient de ce qu'elle est due à un parasite mobile, à un mycélium de champignon dont la direction et l'intensité de croissance conditionnent la forme extérieure de la tumeur. D'autre part l'aspect de ces tumeurs peut varier suivant l'espèce de champignon dont l'action s'exerce tantôt sur un tissu ligneux, tantôt sur le parenchyme.

Toutes les espèces de champignons ont été retrouvées dans ces tumeurs. Parmi les myxomycètes, la *plasmodiophora* provoque, sur la racine des crucifères, une tumeur molle qui se décompose par infection secondaire : c'est la *hernie des choux*. Parmi les siphomycètes, les *péronosporées* parasitent souvent les végétaux supérieurs, en particulier les solanées, les ampélidées, les crucifères et les composées, ou les végétaux comestibles, comme la pomme de terre, les oignons, les salades et la vigne. Parmi les basidiomycètes, ce sont surtout les *ustilaginées* et les *urédinées* qui causent des ravages parmi les graminées comme le blé, l'avoine, etc. Enfin, dans le groupe des ascomycètes, les *sphaeriées* et les *nectriées* produisent des granulations hypertrophiques et de nombreux dégâts sur les arbres fruitiers, sur le seigle et la vigne.

Toutes ces galles de champignons sont caractérisées histologiquement par une hyperplasie souvent intense du parenchyme de la plante, et l'on y trouve des filaments mycéliens en telle quantité que le nodule tumoral semble quelquefois être formé uniquement par eux.

La **galle des microbes** se rapproche encore plus que les précédentes des néoformations hyperplasiques notées dans le règne animal. Lorsque les agents microbiens frappent surtout le système conducteur des plantes, analogue à notre système circulatoire, la plante souffre dans sa nutrition et se flétrit rapidement. Si ces agents siègent plutôt au niveau du feuillet parenchymateux et y exercent une action dissolvante, on observe une destruction de ce tissu, une véritable nécrose analogue aux abcès de la pathologie animale. Si enfin les agents microbiens déterminent des réactions hyperplasiques, on note la formation de proliférations comparables à celles des pseudo-tumeurs inflammatoires.

Il existe ainsi chez les plantes, des néoformations inflammatoires comparables aux granulomes infectieux de l'homme et des animaux, telles que la *tuberculose de l'olivier* ou la *tuberculose de la betterave* due au *bacterium beticolum* que certains caractères morphologiques rapprochent du bacille de Koch.

Fig. 140. — *Crown-gall; aspect microscopique de la figure précédente.*
a. — Tissu du crown-gall,
b. — Bourgeon d'une jeune feuille.
(D'après I. Levin et M. Levine).

On peut également observer chez les végétaux des formations hyperplasiques circonscrites que l'on a comparées à tort à des tumeurs bénignes, car elles sont nettement d'origine parasitaire. Parmi celles-ci nous citerons les *racines nodulaires des légumineuses* dues aux *bacterium leguminosarum*, mieux connu sous le nom d'*azotobacter*. Ces pseudo-tumeurs végétales sont formées de cellules volumineuses atteignant 10 à 20 fois leur volume normal et contenant de nombreuses masses microbiennes que l'on voit aussi circuler en masses zoogléiques à travers les vaisseaux de la racine.

Parmi ces tumeurs végétales de nature infectieuse il faut faire une place à part à une tumeur un peu spéciale, la **gale du collet** ou **crown gall** dont l'agent infectieux fut découvert en 1904 par F. Erwin Smith, chef de laboratoire de pathologie végétale au Ministère de l'Agriculture des États-Unis. Cet agent, le *bacillus tumefaciens*, est un microbe en forme de bâtonnet court que l'on isole de la façon suivante : on broie une grande quantité de tissu tumoral qu'on laisse séjourner pendant une ou deux heures dans un bouillon, puis une certaine quantité de ce bouillon est mélangée à de la gélose liquéfiée que l'on verse ensuite dans une boîte de Pétri. Au bout de

5 à 10 jours, on voit apparaître des colonies de microbes de différentes formes, arrondies et volumineuses. E. Smith a pu déceler la présence de ce microbe à l'intérieur même des cellules, au moyen de l'imprégnation au chlorure d'or. On peut également cultiver le *bacillus tumefaciens* sur des tranches de raves où il pousse en 8 ou 10 jours et le conserver dans des boîtes de Pétri, à la température de la chambre et à la lumière. Au bout de 3 semaines apparaissent de grosses formations nodulaires et irrégulières à la surface des tranches de raves, formations qui, exceptionnellement, pénètrent en profondeur. Cette gale du collet a été inoculée en série sur un grand nombre de plantes (sur la rose, le géranium, la tomate, le tabac, le caoutchouc). Au bout de 4 à 6 semaines, on note les résultats suivants : sur certaines plantes l'inoculation est négative, chez d'autres, les tumeurs croissent lentement et s'étendent sur une très petite zone ; leur apparition et leur croissance peuvent être accélérées par l'élévation de la température ambiante. Les tumeurs peuvent ne gêner en rien le développement de la plante qui continue à pousser comme les témoins ; ou, au contraire, provoquer une déformation de l'écorce et une déviation de la tige qui continue néanmoins à pousser et à bourgeonner. D'autres fois, la tumeur pénètre en profondeur, nécrose la moelle de la tige et se comporte comme une véritable néoformation maligne qui détruit le tissu et va même former à distance des nodules secondaires. Toutefois, alors que la partie supérieure à la destruction tumorale se flétrit et tombe, la plante continue à pousser dans sa partie inférieure et même d'une façon exubérante jusqu'à ce que des coulées d'éléments tumoraux finissent par y pénétrer. Si on laisse hiberner les plantes porteuses de ces *crown-gall*, on peut voir la tumeur se dessécher, se flétrir et tomber au printemps, tandis que la plante continue à croître et à bourgeonner,

Fig. 141. — *Crown-gall. Section longitudinale montrant en a et b l'envahissement progressif de la tige par la tumeur.*

(D'après I. Levin et M. Levine).

ou bien plante et tumeur se flétrissent, ou enfin se remettent à proliférer toutes deux au printemps.

Au microscope, le crown gall est formé par des cellules jeunes, petites et peu différenciées, avec un cytoplasme très riche en substances de réserve. Si l'on examine les petits nodules obtenus par piqûre à la base des feuilles, et encore en voie de développement, on note que la partie centrale, constituée comme ci-dessus, est entourée par des cellules plus différenciées formant une zone de transition entre l'élément tumoral et le tissu sain. On peut même voir partir du centre et de la zone intermédiaire des ébauches canaliculaires et assister au bourgeonnement de jeunes feuilles présentant tous les caractères du tissu sain.

Fig. 142. — *Crown-gall, tumeur maligne envahissant le tissu de la plante; aspect microscopique montrant : au centre de la figure (en foncé) le tissu tumoral; en haut et en bas (en clair) le tissu normal.*
(D'après I. Levin et M. Levine).

Erwin Smith a montré, par des expériences extrêmement intéressantes, que la formation des métastases du crown-gall se faisaient d'une façon analogue à celles du cancer.

On sait que lorsque la tumeur primaire du crown-gall se développe sur une tige, elle a une *structure de tige*; si elle se forme sur une feuille, elle a une *structure de feuille*. Si on provoque sur une tige, par inoculation du *bacillus tumefaciens*, le développement d'une tumeur primaire, celle-ci aura une structure de tige. Supposons maintenant ce qui arrive fréquemment, que cette tumeur donne naissance à des noyaux secondaires développés dans les feuilles : ceux-ci auront, bien que portés par des feuilles, une structure de tige. Ces expériences du botaniste américain mettent donc clairement en évidence le processus des métastases du type cancéreux.

En 1910, Jensen (de Copenhague) publia à la Conférence Internationale du Cancer de Paris ses premières recherches sur le *cancer de la betterave*, Cet auteur avait noté sur la betterave et le chou-rave jaune et rouge des tumeurs souvent énormes, siégeant sur la racine, infiltrant très peu les tissus profonds et ne faisant pas de métastases; il avait réussi à greffer ces tumeurs à d'autres végétaux de la même espèce et à provoquer ainsi des

néoformations souvent énormes, récidivant après ablation incomplète. Jensen conclut de ces recherches que la tumeur de la betterave et du chourave était due à une prolifération anormale et indéfinie de certaines cellules aboutissant à la destruction de la plante, et que l'on se trouvait en présence d'une tumeur appelée à jouer, en phytopathologie le même rôle qu'avait joué en pathologie animale le cancer de la souris.

Dans des recherches récentes, Hirschfeld et Blumenthal purent mettre en évidence, au moyen de cultures de la tumeur de la betterave, le *bacillus tumefaciens*; mais jusqu'ici l'imprégnation au chlorure d'or n'a pas encore pu déceler l'existence de ce bacille au sein même des cellules de la tumeur.

Fig. 143. — *Cancer de la betterave.* D'après une photographie due à l'obligeance du Professeur Molliard.

Blumenthal et Hirschfeld ont réussi, par inoculation du *bacillus tumefaciens*, à provoquer sur le *Pelargonium*, la *Tomate* et l'*Hélianthus* des tumeurs comparables à celles du crown-gall de Smith, mais ils n'ont pas retrouvé de bacilles dans la tumeur une fois formée. D'après ces auteurs, cela tient à ce que l'examen microbiologique a été fait plusieurs mois après l'inoculation, et que la tumeur du géranium par exemple pousse plus lentement que celle de la betterave; cette dernière apparaissant 15 jours après inoculation, tandis que la première ne se formant qu'au bout de 2 mois.

On voit donc que toutes les néoformations ou tumeurs décrites jusqu'ici chez les plantes sont d'origine infectieuse et dues à des agents spécifiques que l'on retrouve, quoique moins nombreux, dans les métastases.

Les tentatives d'inoculation faites sur des animaux à sang chaud et sur l'homme avec le bacille de Smith n'ont donné jusqu'ici aucun résultat. Chez les animaux à sang froid, au contraire, on obtient des granulations inflammatoires du type le plus banal.

Magnus a pu déceler la présence d'un bacille identique au *bacillus tumefaciens* dans un cas d'arthrite suppurée et dans trois cas de méningite purulente chez l'homme, et Friedlander aurait obtenu par l'inoculation de ce microbe au géranium des tumeurs bénignes analogues à celles décrites ci-dessus. Ces expériences, qui tendraient à prouver que certains microbes pathogènes de l'homme peuvent provoquer également au sein des tissus végétaux des granulations inflammatoires, attendent encore de nouvelles confirmations.

Le fait que toutes les tumeurs végétales connues sont d'origine infectieuse et comparables sous ce rapport aux pseudo-tumeurs inflammatoires de l'homme et des animaux implique-t-il le droit de leur refuser la possi-

bilité de se transformer, à un moment donné, en un véritable cancer? A cette question, certains travaux récents semblent permettre de répondre par la négative.

Mais il faut d'abord poser en principe que les conditions de réaction, de prolifération et de bourgeonnement sont très différentes chez les végétaux et chez les animaux supérieurs, comme l'est d'ailleurs leur structure architecturale et fonctionnelle; la faible différenciation cellulaire des plantes explique l'intensité de leur pouvoir de régénération. On peut comprendre ainsi que des attaques lésionnelles de tous ordres puissent produire, chez les végétaux, non seulement des granulations inflammatoires, mais aussi, dans certaines conditions, des tumeurs bénignes simples (*chéloïdes végétaux* de Levin) ou complexes (*tératomes végétaux* de Matruchot).

Il est possible aussi — et E. Smith a déjà insisté en 1914 sur ce fait — que dans des conditions biologiques spéciales, les cellules végétales puissent acquérir des qualités proliféatrices nouvelles et devenir cancéreuses.

Pour cet auteur, par suite de blessure de l'écorce par exemple, le parasite se trouve accidentellement introduit dans les cellules de la plante; il s'y développe rapidement, mais y vit peu de temps, sa croissance étant bientôt arrêtée par ses propres excrétions. A ce moment, apparaissent des formes d'involution des bactéries témoignant de leur mort prochaine. Les micro-organismes installés mettent en liberté des endotoxines et d'autres substances qui vont exercer leur action sur le noyau de la cellule. Celui-ci se divise, perd sa membrane et répand son contenu dans la cellule. Sous l'influence de ces fragments nucléaires répandus dans la cellule, les bactéries paralysées prennent une nouvelle croissance, se multiplient et se répartissent dans les cellules filles. Là, les bactéries ne vont vivre que peu de temps, puis présenter des formes d'involution, mourir et inciter à leur tour le noyau à se diviser; et ainsi de suite, le cycle se reproduit indéfiniment.

Récemment, un auteur français, René Régamey, a fait connaître un parasite qui se trouve être également l'agent d'un cancer chez certains végétaux. Il s'agit d'un vibrion cilié qui a été isolé d'une tumeur du jeune chêne et qui s'est montré, par inoculation, capable de provoquer des tumeurs sur le lierre et la capucine, et qui forment des cordons et des métastases tout à fait comparables à la tumeur de Smith.

Enfin, I. Levin et M. Levine (1), dans une série de recherches très intéressantes (1920), ont montré que, sur le *crown-gall infectieux bénin*, pouvait se greffer chez certaines plantes prédisposées un *crown-gall malin* dont les caractères structuraux et biologiques rappellent celui du cancer.

La question des tumeurs des plantes, quoique encore obscure en nombre de points, a néanmoins acquis désormais droit de cité dans le cadre de la pathologie tumorale; et le fait de l'infectiosité des tumeurs végétales actuel-

1. M. Levin a bien voulu mettre à notre disposition les clichés des figures de son récent travail du *Journal of Cancer Research* et nous permettre ainsi d'illustrer ce chapitre; nous lui adressons ici nos meilleurs et chaleureux remerciments.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

lement connue ne nous autorise nullement à les rejeter en dehors du cadre des tumeurs en général, pas plus d'ailleurs que la tumeur de Peyton Rous étudiée dans le précédent chapitre.

Nous pensons donc qu'à l'heure actuelle les tumeurs végétales doivent être placées provisoirement dans un cadre intermédiaire aux processus inflammatoires et aux processus néoplasiques, en attendant que de nouvelles recherches viennent en fixer la place définitive.

IX

LA THÉRAPEUTIQUE DU CANCER

L'étude biologique du cancer faite au cours de cet article nous a amené à souligner deux notions importantes qui vont trouver leur application pratique dans la thérapeutique anticancéreuse.

Le cancer reconnaît, du point de vue étiologique, des causes essentiellement multiples;

Le cancer à son début, et durant un temps variable, est une maladie locale.

La multiplicité des causes étiologiques du cancer, comme la richesse de ses formes anatomiques nous expliquent vraisemblablement les difficultés que l'on rencontre à trouver un traitement unique et spécifique des cancers.

L'existence d'une phase locale, au début de la maladie, nous fait comprendre pourquoi les différents traitements employés jusqu'ici et qui ont une action strictement locale n'ont d'effet que s'ils sont institués dès le début.

Mais, tôt ou tard, cette *phase locale* est dépassée et le cancer devient une *maladie générale*. Il faudrait alors pouvoir recourir à des méthodes d'ordre général dont les effets tendraient à donner à l'organisme les moyens de lutter contre l'envahissement cancéreux. Malheureusement, les nombreux efforts tentés dans cet ordre d'idées — et que nous aurons à exposer très rapidement — n'ont donné jusqu'ici, tant en vaccinothérapie qu'en sérothérapie et chimiothérapie, que des résultats insuffisants.

La thérapeutique du cancer comprend donc deux ordres de méthodes :

Les *méthodes directes* qui portent leurs effets sur la tumeur elle-même;

Les *méthodes indirectes* qui s'efforcent de donner à l'organisme les moyens de résister au développement du cancer.

Les méthodes directes comprennent l'exérèse chirurgicale et les traitements par les agents physiques et chimiques.

Les méthodes indirectes font appel aux moyens susceptibles d'entraver l'extension du cancer, en essayant de modifier le terrain sur lequel il se développe, par la stimulation des moyens de défense de l'organisme.

Tels sont les essais de sérothérapie anticancéreuse qui un jour peut-être entreront dans le domaine de la thérapeutique, mais qui, actuellement, ne sont encore que d'intéressantes expériences de laboratoire.

On peut aussi classer, parmi les méthodes indirectes, celles qui utilisent des substances non douées par elles-mêmes de propriétés curatives, mais qui sont peut-être capables de renforcer les moyens de défense de l'organisme, de modifier l'évolution du cancer ou encore d'augmenter l'efficacité d'autres procédés de traitement. A cette catégorie appartiennent la magnésie, le soufre, les extraits de glandes endocrines, par exemple.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

C'est dans ce groupe de faits que rentrent également les tentatives toutes récentes de protéinothérapie dont nous aurons à dire quelques mots.

I. — TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER

La chirurgie du cancer peut remplir des conditions très différentes suivant les éventualités. Elle peut en effet : soit tendre par ses seuls et propres moyens à la guérison de l'affection; soit essayer d'en réduire les effets nocifs, et de diminuer certains troubles créés par l'évolution de la tumeur en laissant de côté toute idée de guérison du mal lui-même. Dans le premier cas la chirurgie sera *curative*, dans le second *palliative*.

La chirurgie curative. — *Principes généraux du traitement.* — Deux grands principes généraux dominent la chirurgie curative du cancer. Pratiquer une exérèse complète (passer entre le cancer et le reste de l'organisme) en observant l'asepsie tissulaire la plus rigoureuse; réaliser ensuite une réparation tissulaire et organique, anatomo-fonctionnelle aussi voisine que possible de l'état normal. Il n'est pas besoin d'insister sur ces principes qui sont évidents.

Il faut donc tenir un juste équilibre entre ces deux principes de l'exérèse suffisante et de la réparation suffisante, et c'est le chirurgien qui est seul à même de faire, au cours de l'intervention, le départ entre les méthodes capables de remplir ces deux buts.

Technique générale de l'exérèse. — Elle devra porter sur l'ensemble des tissus cancérisés, c'est-à-dire :

1° Sur la tumeur elle-même et ses prolongements, sans craindre de faire une exérèse large, et en tenant compte du mode habituel de propagation d'une tumeur dans un organe déterminé ou dans des tissus déterminés.

2° Sur les territoires lymphatiques les plus habituellement envahis, conformément aux notions qui résultent des données anatomiques et anatomo-pathologiques. Pour chaque organe le chirurgien doit donc connaître les territoires lymphatiques et leurs relais ganglionnaires, comme leur ordre successif d'envahissement dans le cas de cancer.

Technique générale de la réparation. — Nous avons vu que l'un des principes directeurs d'une bonne intervention curative était la possibilité d'une restitution anatomique et fonctionnelle, sinon très voisine de l'état normal, tout au moins compatible avec une vie durable.

L'idéal serait évidemment, dans ce cas, de réunir bout à bout deux segments voisins d'un même organe sans que le nouveau mode de continuité apporte de gêne dans l'exercice des fonctions habituelles; ou encore de réunir les tissus de telle manière qu'il n'en résulte ni gêne fonctionnelle, ni modifications dans les formes et l'esthétique.

Mais dans certains cas, pour paradoxal que cela puisse paraître, une restitution plus voisine de l'état anatomique, est, au point de vue fonctionnel, moins sûre; et comme en définitive la fonction est ce qu'il faut restaurer, la réparation sera, avant tout, fonctionnelle.

La réparation anatomique n'a donc qu'une importance de second ordre dans la plupart des opérations viscérales, sur des organes cachés.

Pour les régions visibles, et particulièrement celles qui sont découvertes en permanence comme le visage, elle a au contraire une importance considérable ; dans ces cas on a la ressource immédiate ou secondaire des plasties et des greffes.

La réparation fonctionnelle tend à la conservation ou à la restitution d'une fonction indispensable au maintien de la vie, soit par les voies normales, soit par des voies détournées.

Réparation à l'aide d'opérations conservant le sens général de la voie physiologique. — Le type de ces opérations est l'intervention curative portant sur un cancer du type digestif: ce but sera atteint par la réalisation d'une anastomose bout à bout des deux segments intestinaux séparés par l'exérèse de la tumeur.

Réparation à l'aide d'opérations tendant à l'établissement de voies détournées. — Dans cette catégorie entrent toute une gamme d'opérations, aussi variées qu'il est de cas particuliers, mais qui néanmoins peuvent se grouper sous les deux principaux chefs suivants :

1° Établissement d'une anastomose raccourcissant le trajet d'un conduit ;

2° Abouchement à l'extérieur de la lumière du conduit.

On raccourcit le trajet d'un conduit en anastomosant entre eux des segments situés à distance de la région réséquée ; par exemple, l'estomac et la première anse jéjunale (gastro-entérostomie), l'iléon et le côlon transverse (iléo-transversostomie), le cæcum et l'anse sigmoïde après résection d'une tumeur du transverse (typhlo-sigmoïdostomie).

Ces opérations de dérivation doivent être raisonnées physiologiquement ; en effet, il est indispensable :

De conserver en aval de l'anastomose un trajet suffisant pour permettre l'exercice des fonctions nécessaires à l'organisme ; il ne faudrait pas par exemple exclure une trop grande étendue de surface absorbante intestinale.

D'éviter les inconvénients qui peuvent résulter d'un réflexe intestinal et surtout la stagnation, dans le segment exclu, d'une partie du contenu ;

De permettre aux fonctions, sécrétions et excrétions, du segment exclu de se poursuivre normalement (écoulement de la bile et du suc pancréatique du duodénum dans le jéjunum par exemple).

On abouche à l'extérieur, à la peau, la lumière du conduit, soit en aval, soit en amont de la tumeur, après l'extirpation du segment malade, lorsque le rétablissement intérieur de la voie fonctionnelle est impossible. Le siège de l'orifice opératoire variera suivant que l'on opère une tumeur située à l'origine ou à la fin du conduit.

C'est ainsi, par exemple, que pour conserver la possibilité de l'alimentation dans les cancers du pylore non opérables on pratique une *jéjunostomie* ; dans les cas de cancer des voies urinaires périnéales, une *cystotomie*, etc...

Les limites de la chirurgie curative. — On comprendra donc aisément qu'il est à la chirurgie curative des contre-indications absolues et que celles-ci résultent directement de l'impossibilité où se trouve le chirurgien de faire passer son bistouri entre le tissu malade et le reste de l'organisme,

et cela du fait qu'il existe soit des cellules cancéreuses à longue distance du foyer primitif (métastase), soit des cellules cancérisées dans un organe d'importance vitale absolue, auquel on ne peut porter atteinte chirurgicalement.

A côté de ces contre-indications à l'emploi de méthodes chirurgicales à but curatif, il en est d'autres qui n'ont plus le même caractère absolu, qui ne sont plus imposées par les limites mêmes de possibilité, mais par le bon sens. Ces contre-indications relatives sont de deux ordres : c'est ainsi qu'il n'est pas logique de recourir à l'intervention chirurgicale dans les formes de cancer où le traitement curatif peut, organiquement parlant, être obtenu plus économiquement. Certains cancers, par exemple, guérissent radicalement par les rayons X ou par le radium.

Il n'est pas logique non plus d'entreprendre une intervention curative susceptible d'entraîner un shock opératoire grave ou même la mort avant d'avoir tenté le traitement par les agents physiques. Dans nombre de cancers situés dans des organes d'abord chirurgical difficile, le chirurgien aura donc souvent intérêt à s'abstenir de tenter une cure radicale.

La chirurgie palliative. — Si, pour de multiples raisons, le chirurgien n'est plus tenu de faire une opération à but curatif, il peut être encore appelé à pratiquer des interventions que l'on peut qualifier de symptomatiques.

Parmi ces interventions palliatives, certaines ont une indication absolue, d'autres une indication relative.

Opérations d'indication absolue. — Ce sont les interventions commandées par certaines complications mettant en danger la vie du malade ; elles sont de deux ordres : celles qui sont liées à des troubles mécaniques, celles qui sont liées à des hémorragies.

L'occlusion mécanique plus ou moins complète d'un conduit par une tumeur inopérable commande en effet une opération destinée au rétablissement du cours des produits circulants dans ce conduit. Un cancer inopérable du pylore, avec sténose, nécessite par exemple une gastro-entérostomie palliative ; un cancer de l'œsophage thoracique, une gastrostomie ; un cancer inopérable du rectum, une colostomie.

Ces dérivations soit intérieures, soit extérieures, ont non seulement l'avantage de supprimer les dangers qui résultent des accidents mécaniques ou de leurs conséquences physiologiques, elles ont aussi celui de mettre au repos le segment malade et de réduire ainsi l'acuité ou la gravité d'autres symptômes comme les douleurs et les hémorragies.

Les interventions dirigées contre les complications mécaniques peuvent avoir des indications d'urgence ou de demi-urgence ; une occlusion est une indication d'urgence pour une colostomie ; une sténose du pylore, une indication de demi-urgence pour une gastrostomie ou une gastro-entérostomie. Il faut également citer les opérations dirigées contre les compressions d'un conduit ou d'un organe, et parmi ces dernières certaines opérations décompressives, telles que les trépanations craniennes dans les tumeurs du cerveau.

Dans les cas d'*hémorragies* menaçant la vie par leur abondance ou leur répétition, l'intervention chirurgicale est nécessaire. L'hémorragie liée au processus destructeur du cancer est, on le sait, favorisée par l'infection et l'irritation mécanique, aussi est-ce souvent, par une mise au repos de la région malade, que l'intervention agira. Mais il peut être nécessaire de pratiquer soit une hémostase directe par thermocautérisation ou tamponnement, soit une hémostase indirecte par ligature à distance des troncs artériels qui tiennent sous leur dépendance la région malade.

Opérations d'indication relative. — Ce sont celles qui sont dirigées contre des troubles dus à la présence de la tumeur, troubles ne menaçant cependant pas directement la vie du malade. Par exemple, les interventions pratiquées contre les douleurs : section ou insensibilisation durable des voies sensitives de la région, soit par alcoolisation des troncs, soit par leur section, soit même par la section des racines (radicotomie). Récemment même, Frazier (de Philadelphie) a pratiqué avec un certain succès, la section des cordons postérieurs de la moelle, dans les cas de tumeurs spinales inopérables.

En outre des douleurs, d'autres phénomènes peuvent commander une intervention et la nécessité de nettoyer un cancer ou des bourgeons sanieux, sphacélés, à cause de l'odeur ou de l'infection dont ils sont le siège, s'impose parfois.

Enfin l'état psychique des cancéreux, auquel il faut avant tout éviter l'impression d'abandon thérapeutique, commande certaines interventions partielles qui n'ont d'autre but que de redonner au malade la confiance qui lui fait défaut; à ce titre, les interventions auront, comme la thérapeutique en général, un effet favorable sur le moral du malade.

En dernier lieu, l'acte opératoire pourra ouvrir la voie aux rayons. C'est la **chirurgie adjuvante**, dont les indications sont encore relativement limitées, mais appelées certainement à s'étendre davantage. Il est souvent nécessaire pour traiter un cancer profond en curiethérapie, d'agir sous le contrôle de la vue et pour cela de se frayer un chemin au travers des tissus sains par une intervention sanglante.

Les services que l'on peut attendre de la chirurgie dans le traitement du cancer, ne sont pas limités à ceux que nous avons signalés jusqu'ici. La chirurgie peut, dans certains cas, contribuer **au diagnostic** d'une tumeur.

Sans insister sur les interventions dites exploratrices qui permettent un examen des tumeurs profondes de nature douteuse, intervention dont l'importance a été bien réduite par les progrès de la radiologie, il faut faire une place à la *biopsie*, prélèvement opératoire d'un fragment de tumeur, aux fins d'examen histo-pathologique. C'est là une méthode toujours utile, parfois indispensable et qui, en fixant un diagnostic hésitant, permet une intervention précoce, première garantie de succès d'un traitement curatif.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

II. — TRAITEMENT PAR LES AGENTS PHYSIQUES [1]

A. — RÖNTGENTHÉRAPIE — CURIETHÉRAPIE [2]

Les rayons X et les rayons des substances radioactives constituent le procédé de traitement qui, à l'heure actuelle, se rapproche le plus d'une thérapeutique spécifique du cancer.

Les guérisons obtenues à l'aide de ces rayonnements sont nombreuses; et ils ont pris une place de plus en plus importante dans le traitement du cancer. Leur champ d'action s'élargit chaque jour avec les progrès de la technique: le médecin n'a donc pas le droit d'ignorer ce qu'on peut attendre d'eux.

La thérapeutique par les radiations repose dans son ensemble sur des lois biologiques générales qu'il faut connaître et que nous allons brièvement rappeler.

Action du rayonnement sur la cellule normale.

Les rayons X et les rayons du radium sont capables de produire différents effets sur la cellule vivante : à dose suffisante, ils causent la mort des cellules: à dose moindre, ils provoquent une inhibition temporaire, et à dose faible, ils ont un pouvoir d'excitation et stimulent la division cellulaire.

Période latente. — Les modifications considérables que les rayons de Becquerel ou les rayons X sont capables de faire subir à un tissu déterminé ou à un organisme ont ce caractère commun de ne se développer qu'un certain temps après l'irradiation.

Il existe en effet une *période latente* pendant laquelle aucun changement apparent ne se manifeste. La durée de cette période dépend de la nature du rayonnement, de la dose utilisée, de l'organisme irradié, et aussi de facteurs biologiques divers parmi lesquels l'activité cellulaire tient une place importante.

Action élective. — Le rayonnement ne produit pas les mêmes effets sur les différentes espèces cellulaires, il y a de grandes différences dans la sensibilité aux radiations des divers tissus sains et pathologiques et c'est là un des caractères biologiques les plus importants des rayons X et des rayons des substances radioactives (radium, mésothorium). On a désigné sous le nom d'*action élective* ce pouvoir d'agir sur certains éléments cellulaires, tout en restant sans action sur les éléments voisins. Cette sensibilité, cette « réceptivité », a été définie par Dominici « l'aptitude inégale des divers tissus à changer d'état sous l'influence de l'irradiation ».

L'action élective est la base même de la thérapeutique par les radiations; c'est donc un phénomène qu'il est extrêmement important de bien connaître. Mais, dès à présent, il nous faut noter que tout ce que nous dirons

1. Mme Simone Laborde a bien voulu se charger de la rédaction de ce chapitre dans lequel le lecteur trouvera une excellente mise au point de la question.

2. Ce nom a été proposé par Degrais, au Congrès de Londres en 1913, pour rendre hommage à la mémoire de Pierre Curie, et il semble généralement adopté.

dans la suite de ce chapitre, à ce sujet, n'aura de valeur que vis-à-vis d'une dose déterminée de rayonnement. En effet, l'*électivité*, qu'il s'agisse des radiations, de substances chimiques, ou de médicaments spécifiques, cesse au delà d'une certaine dose. La quinine, le mercure, par exemple, peuvent, suivant les doses employées, avoir une action thérapeutique spécifique ou bien produire des effets toxiques. Il en est de même pour le rayonnement, et, vis-à-vis de quantités excessives, le terme *action élective* n'a plus de sens, car, si l'on soumet différents éléments cellulaires à des irradiations auxquelles ne peut résister aucun élément vivant, leur réceptivité est alors, suivant l'expression imagée de Dominici, « unifiée par la mort ».

Les causes mêmes de la radiosensibilité des divers éléments cellulaires, et le mécanisme intime de l'action du rayonnement nous échappent encore, il est vrai, mais les nombreuses recherches effectuées sur l'action des rayons X et des rayons du radium, tant sur les petits organismes et sur les plantes que sur les différents tissus de l'homme et des animaux, ont permis de bien connaître quelques-uns des phénomènes biologiques auxquels peuvent être rattachés certains effets du rayonnement.

Sans passer en revue tous ces travaux, nous rappellerons ceux d'entre eux qui pourront le mieux nous aider à comprendre les phénomènes de radiosensibilité des cancers.

Dès 1903, Bohn a étudié l'influence du radium sur les œufs d'oursin, sur les premiers stades du développement, sur les animaux en voie de croissance et il a montré que les radiations sont capables de faire subir aux organismes en voie de développement des modifications considérables. Bohn a constaté que, chez les oursins, les rayons du radium affaiblissent rapidement les spermatozoïdes ou les tuent, et que les œufs non fécondés exposés aux rayons du radium évoluent parfois sans le secours d'un spermatozoïde (parthénogenèse). D'après cet auteur, *les rayons agissent sur la chromatine nucléaire;* suivant la dose utilisée, ils augmentent ou atténuent son activité. En exposant de jeunes têtards de grenouilles à l'action du radium, Bohn a obtenu des évolutions anormales aboutissant à la formation d'individus monstrueux, montrant ainsi la radiosensibilité des tissus et des organismes en voie de croissance. Il a observé que chez les jeunes embryons, le radium n'a jamais eu d'action immédiate, mais quel que soit leur âge au moment de l'application du radium, les mêmes monstruosités se réalisent d'une façon constante au moment de la transformation en têtards. Ces expériences nous révèlent un fait des plus intéressants, à savoir que les tissus irradiés sont susceptibles d'acquérir des propriétés nouvelles « qui pourront rester à l'état latent pendant de longues périodes, pour se manifester tout à coup au moment où, normalement, l'activité des tissus augmente » (Bohn).

L'étude de l'action des rayons X et des rayons du radium sur les œufs en voie de développement : œufs d'animaux du groupe des vers ou des batraciens (Perthes, Gilman et Bactjer, Shaper), œufs de poule (Jan Tur de Varsovie, Bordier et Galimard), a montré que le développement des œufs exposés au rayonnement était souvent accéléré au début de l'irradiation, puis retardé, pour reprendre enfin un développement normal ; pour des doses

de rayonnement supérieures, le retard est suivi d'un développement anormal et aboutit à la formation d'embryons monstrueux. Il est probable que l'action des rayons arrête la division de certains éléments tout en laissant les autres se développer à peu près normalement, et de cette inégalité d'effet résulte l'irrégularité dans la croissance.

D'autre part, on sait qu'un certain nombre d'animaux à sang froid possèdent la propriété de réparer rapidement des pertes de substances étendues telles qu'un membre tout entier; or, il était intéressant d'étudier l'action du rayonnement sur ces tissus en voie de réparation particulièrement rapide. Les expériences de Bardeen et Baetjer sur les Planaires, celles de Schaper sur les larves de Triton ont montré que l'irradiation empêchait la régénération ou bien arrêtait le processus régénératif lorsque celui-ci avait commencé. Ces expériences rendent manifeste *l'action qu'exercent les rayons X et les rayons de Becquerel sur la multiplication cellulaire.*

Mais la différence de sensibilité des divers éléments vivants à l'égard des rayons est encore mieux mise en évidence lorsqu'on étudie l'action du rayonnement sur les différents organes de l'homme ou des mammifères. C'est ainsi que Heinecke a montré l'action rapidement destructive du rayonnement sur les lymphocytes, Albers Schönberg, Bergonié et Tribondeau, Halberstäder, Regaud et Blanc, son action sur les glandes reproductrices.

L'effet du rayonnement sur ces glandes, et en particulier sur le testicule, accuse bien l'inégale radio-sensibilité des différentes espèces cellulaires; les diverses assises de cellules séminales qui représentent autant d'étapes cellulaires différentes fournissent un champ de recherches intéressantes à cet égard. Pour Bergonié et Tribondeau ce sont les cellules les plus jeunes, celles qui ont à subir avant d'arriver au stade adulte de spermatozoïde le plus grand nombre de karyokinèses qui sont les plus sensibles. Ce seront donc les spermatogonies qui seront détruites. Les spermatides sont beaucoup plus résistants, et les spermatozoïdes le sont encore davantage. La stérilité produite par l'irradiation ne provient donc pas de la destruction des spermatozoïdes, mais bien de la disparition graduelle des spermatogonies. Si l'irradiation n'a pas été trop intense les spermatogonies sont seulement inhibées; après plusieurs semaines, elles recommencent à proliférer et reproduisent un épithélium séminal normal.

De leurs expériences, et de celles de divers auteurs relatives à l'action des rayons X sur les tissus normaux ou pathologiques, Bergonié et Tribondeau ont tiré une loi qu'ils ont appelée : *loi de corrélation entre la fragilité röntgénienne des cellules et leur activité reproductrice.*

L'énoncé de cette loi, disent ces auteurs, peut être divisé en trois paragraphes. Les rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules :

1° *Que l'activité reproductrice de ces cellules est plus grande;*

2° *Que leur devenir karyokinétique est plus long;*

3° *Que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées.*

Reprenons successivement ces trois propositions telles qu'elles ont été développées par Bergonié et Tribondeau.

La première est de beaucoup la plus importante et la plus générale. Elle établit une relation étroite entre la reproductibilité et la sensibilité aux rayons X de toutes les cellules.

Un élément cellulaire quel qu'il soit, du moment qu'il entre en activité reproductrice, devient, de ce fait, moins résistant aux radiations.

La première partie de cette loi est tirée des constatations faites sur l'ovaire et le testicule irradiés : destruction très rapide des diverses cellules de l'épithélium séminal et de la couche granuleuse des vésicules de Graaf en état de karyokinèse ; action destructive intense des radiations sur les spermatogonies, les spermatocytes, les cellules de la granuleuse, les ovules en maturation ; faible action de ces rayons sur les cellules de Sertoli et les cellules de la glande interstitielle de l'ovaire ; action très faible sur les spermatides, les spermatozoïdes, les cellules conjonctives du testicule, les éléments du stroma ovarien.

Dans une autre série d'expériences, Bergonié et Tribondeau ont montré les faits suivants :

1° Une action plus grande des rayons X sur la plupart des tissus des animaux très jeunes que sur ces mêmes tissus chez l'adulte, à cause de l'activité formatrice plus intense. Certains tissus fragiles chez le nouveau-né, deviennent indifférents chez l'adulte, tels l'épithélium cristallinien, le foie, etc....

2° Une action manifeste des radiations sur des tissus adultes normalement insensibles, quand il s'y produit une brusque poussée proliféatrice ; par exemple, la glande mammaire pendant la gestation (Soulié).

3° Une influence constante des rayons X sur des tissus adultes où l'activité karyokinétique est persistante : centres germinatifs des organes lymphoïdes, couche germinative de l'épiderme, racine du poil ;

4° L'indifférence des cellules dont l'activité multiplicatrice est très ralentie ou nulle ; cellules glandulaires, nerveuses, musculaires, hématies.

Enfin les rayons agissent aussi sur les tissus pathologiques (néoplasmes) d'autant plus efficacement qu'ils prolifèrent davantage,

La deuxième proposition de la loi de Bergonié et Tribondeau, — relation entre la sensibilité aux rayons X et le devenir karyokinétique — accorde une sensibilité röntgénienne particulière aux cellules longuement et héréditairement spécialisées en vue de la fonction reproductrice, à ces ensembles de cellules qu'on appelle des *lignées*. Il existe dans ces familles cellulaires un mouvement prolongé du noyau qui le fait progressivement se multiplier et se transformer ; ce mouvement est désigné par Bergonié et Tribondeau sous le nom de *devenir karyokinétique*. Il se manifeste à nous surtout par ses résultats et ne devient accessible à nos moyens d'investigation qu'à une courte phase correspondant à une division imminente du noyau (c'est l'état de mitose telle qu'on l'entend d'habitude, c'est-à-dire dans le sens de mouvement microscopiquement visible du noyau). Mais il n'en est pas moins très long, et de cette continuité du mouvement nucléaire, résulte, pour Bergonié et Tribondeau, une fragilité également continue, même en l'absence des figures classiques de karyokinèse.

Au contraire, dans beaucoup de cellules de l'organisme, la radiosensi-

bilité est transitoire et en relation avec des mitoses elles-mêmes aberrantes.

Les cellules de la lignée séminale sont plus sensibles que la plupart des autres cellules de l'organisme, alors même qu'aucun caractère microscopique ne permet de constater l'existence d'un processus karyokinétique ; tels sont, par exemple, les spermatogonies. Il semble exister là une évolution multiplicatrice *latente* qui est la raison d'être du peu de résistance aux rayons.

D'autres tissus de l'organisme possèdent des cellules qui sont pour ainsi dire en perpétuel état de *devenir karyokinétique*, bien que les figures de mitose s'y montrent à des intervalles moins rapprochés que dans le testicule : l'épiderme, le poil dont on connaît la grande fragilité aux rayons.

La troisième proposition de la loi, — relation entre la sensibilité aux rayons et l'instabilité morphologique et fonctionnelle — n'est que le corollaire des deux premières. En effet, plus une cellule se différencie morphologiquement et physiologiquement en vue de fonctions spéciales (nutrition, sécrétion, contraction), plus la fonction multiplicatrice est reléguée à l'arrière-plan. Inversement, quand une cellule ainsi spécialisée va incidemment se reproduire (comme par exemple la cellule glandulaire) ses fonctions spéciales se ralentissent, ses attributs morphologiques s'effacent, et le rôle prépondérant revient aux phénomènes karyokinétiques.

Dans les organes génitaux, les cellules interstitielles spécialisées dans un but sécrétoire et possédant une morphologie définitive et caractéristique, sont presque indifférentes à l'égard des rayons X. De même, la forme du spermatozoïde est parfaitement fixée ; c'est un élément incapable de se diviser, spécialisé en vue de la motricité et d'un apport nécessaire au développement de l'ovule ; aussi les rayons X ne détruisent-ils plus ce dérivé de cellules pourtant si fragiles.

Parmi les cellules normales, les cellules hautement différenciées en vue de fonctions déterminées : cellules glandulaires, musculaires, nerveuses, osseuses, cartilagineuses, hématies... sont également résistantes, alors que les lymphocytes, par exemple, succombent facilement.

Enfin, *les tumeurs* (*épithéliome*, *sarcome*) *fournissent l'exemple de cellules sans fonction définie autre que la reproductibilité et qui sont très fragiles.* (Bergonié et Tribondeau).

De leurs expériences sur les glandes sexuelles, Regaud et Blanc ont tiré des conclusions un peu différentes ; en particulier, ils ne pensent pas que les cellules jeunes soient plus sensibles que les cellules âgées. Ces auteurs ayant observé ainsi que Bohn, que la chromatine est la partie de la cellule la plus sensible aux rayons, estiment que « les degrés très divers de sensibilité des cellules aux rayons X dépendent, non pas des conditions physiologiques dans lesquelles se trouvent les cellules au moment de l'irradiation, mais essentiellement des modalités physiques ou chimiques de la chromatine, modalités d'ailleurs en rapports, mais en rapports variables, avec les conditions physiologiques. » D'autre part, ces mêmes auteurs ont également constaté que l'état de karyokinèse est une cause de moindre résistance aux rayons.

Les biologistes s'accordent d'ailleurs, tant en France qu'à l'étranger, pour reconnaître que la chromatine nucléaire est la partie sensible de la cellule et que le moment de la division nucléaire est aussi celui de la plus grande vulnérabilité (expériences de Mottram sur les œufs d'Ascaris).

Regaud a résumé cette opinion générale de la manière suivante : « la radiosensibilité est une propriété du noyau cellulaire... Elle est inhérente à certains états ou moments physiologiques temporaires de la cellule : le plus important et le mieux connu est l'état de reproduction ».

Cette formule, d'ordre général, n'infirme en rien, à notre avis, la loi de Bergonié et Tribondeau, qui reste applicable à la majorité des cas.

Action destructive. — Pour une dose suffisante l'action des rayons X ou des rayons du radium sur les éléments cellulaires sensibles se traduit par leur mort plus ou moins rapide. Le rayonnement supprime tout d'abord leur pouvoir de division et de reproduction, de sorte qu'une cellule ainsi irradiée peut continuer de vivre, mais sa faculté de multiplication étant abolie, elle meurt bientôt par vieillissement et disparaît comme les éléments organiques usés par autolyse ou phagocytose.

Action stimulante. — Si des doses importantes de rayonnement sont capables de causer la dégénérescence et la mort des cellules, des irradiations faibles peuvent au contraire produire une action stimulante sur la division nucléaire.

Cet effet d'excitation a été mis en évidence par des expériences sur les animaux inférieurs et sur les plantes, et a été également observé chez l'homme et les petits mammifères ; c'est un phénomène important à connaître en raison des conséquences qu'il peut avoir au point de vue biologique et thérapeutique.

Dès 1903, Bohn avait signalé l'action stimulante des doses faibles de rayons du radium. Nous avons vu, en effet, qu'elles étaient capables de provoquer le développement des œufs d'oursin par parthénogenèse. Presque toutes les expériences effectuées sur les œufs en voie de développement ont, d'autre part, montré qu'au début de l'irradiation se produisait une accélération de la division nucléaire. Lazarus Barlow et Beckton expérimentant sur des œufs d'Ascaris *megalo cephala* ont trouvé que les quantités de radium utilisées devaient être de l'ordre de grandeur de 5×10^{-7} mgrs (agissant pendant 30 heures sur les œufs à la phase de repos) pour permettre d'observer une accélération de leur croissance.

Les différences d'actions relatives à la dose de rayons employés ressortent également bien des observations faites sur les plantes. D'une manière générale, ces recherches ont montré que la cellule végétale était ainsi que la cellule animale plus vulnérable au stade d'activité. Et il résulte des expériences de Matout, Guilleminot, Cattley, Mottram, Molisch, Nogier que si une irradiation forte retarde ou abolit la croissance des plantes, une irradiation faible est, au contraire, capable de l'accélérer.

Une preuve évidente de ce pouvoir de stimulation cellulaire des doses faibles nous est donné par la possibilité de produire des tumeurs malignes

chez l'homme et les mammifères par l'application des petites doses répétées de rayonnement; nous en avons parlé à propos du cancer expérimental.

Récemment, Lazarus Barlow qui s'est attaché à l'étude de l'effet de stimulation provoqué par les petites doses de rayonnement du radium a montré qu'avec des quantités de radium de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-4} mgr laissées en place plusieurs semaines sur la peau des rats on obtenait des effets de stimulation et de dégénérescence : absence de follicules pileux et de glandes sébacées, et présence de nids de cellules (cell nests) donnant au microscope l'apparence d'un carcinome au début.

Degrés de sensibilité des tissus normaux. — Les différences de sensibilité des divers tissus sont des données importantes à connaître pour la pratique de la radiothérapie. L'école allemande avec Kienbock, Holtznecht a réuni dans des tableaux d'ensemble les différents tissus groupés suivant leur ordre de sensibilité décroissante. Nous empruntons à Ledoux-Lebard un tableau analogue dressé d'après les tables de Béclère et de Wetterer où la sensibilité des globules blancs étant choisie égale à 100, les chiffres suivants fournissent en unités arbitraires une indication de la sensibilité relative des principaux tissus.

Appareil lymphatique	Globules blancs	100
	Rate, moelle osseuse, thymus	90
Appareil génital : Testicule, ovaire		90 à 80
Revêtement cutané du visage chez l'enfant		75
Cartilages chez l'enfant (épiphyses)		70
Muqueuses : Bulbe pileux		65 à 50
Endothélium vasculaire		45 à 35
Revêtement cutané du visage chez l'adulte		
Revêtement cutané du tronc chez l'adulte		35 à 20
Foie, reins, vaisseaux		
Tissu conjonctif		10
Tissu musculaire		5
Tissu cartilagineux adulte		2
Tissu osseux adulte		1

Influence des différentes qualités de rayons. — Les modifications cellulaires provoquées par les rayons X et les rayons du radium sont non seulement sous la dépendance de certains facteurs biologiques, mais elles sont peut-être aussi subordonnées à la qualité du rayonnement qui traverse les tissus.

Les effets attribuables à chaque groupe de rayons sont encore mal connus.

En ce qui concerne le radium, nous savons que les *rayons* α (1) arrêtés

1. Nous rappelons que les rayons α représentent la plus grande partie de l'énergie (92 pour 100) et le plus grand pouvoir ionisant du rayonnement des corps radioactifs. Ils sont constitués par des particules matérielles qui sont des atomes d'*hélium* chargés positivement et lancés avec une vitesse de plusieurs milliers de kilomètres par seconde.

Ils sont analogues aux rayons canaux de l'ampoule de Crookes, bien que possédant une vitesse et une énergie beaucoup plus grandes.

Le moindre obstacle arrête totalement les rayons α, ils ne peuvent pas traverser 0 mm. 06 d'aluminium et sont absorbés par les couches toutes superficielles de la peau.

par le moindre obstacle ne peuvent agir qu'à une très faible profondeur. Ils représentent une grande énergie et de ce fait ils ont rapidement une action destructive, action qui d'ailleurs ne dépasse pas les premières couches cellulaires. Mais le mécanisme de leur action est bien obscur, si on considère, par exemple, les effets de l'émanation en médecine interne, effets dus en majeure partie au rayonnement α agissant au sein même des cellules.

Il est très difficile de différencier les actions dues à chacun des deux groupes de rayons β et γ (1). L'influence du rayonnement β isolé n'a pas été étudié: on sait cependant que son action ne peut guère s'étendre au delà de quelques millimètres à travers les tissus.

Pour étudier le rayonnement γ, on peut, il est vrai, supprimer par des filtres d'épaisseur suffisante tout le rayonnement β primaire, mais nous savons que les rayons γ comme les rayons X donnent lieu, en traversant la matière, à une émission de rayons secondaires (2). Les tissus de l organisme frappés par les rayons X ou par les rayons γ donnent eux-mêmes naissance à des rayons secondaires du type β, qui sont absorbés par les tissus, et il est probable qu'une part importante des actions biologiques observées sous l'influence des rayons X ou γ du radium, revient aux corpuscules β ainsi formés, l'action de ces derniers s'ajoutant à celle du rayonnement primaire.

1. *Les rayons* β présentent une analogie complète avec les rayons cathodiques.

Ils sont formés de particules chargées *négativement*, projetées avec une très grande vitesse, voisine de celle de la lumière. Ils représentent seulement 3,2 pour 100 de l'énergie totale du radium. Pour la commodité du langage médical, on les divise d'une manière toute conventionnelle en rayons β *mous* totalement arrêtés par 2 millimètres d'aluminium, et en rayons β *durs* qui ne sont arrêtés que par 7 à 8 millimètres d'aluminium ou par 10 ou 15 millimètres de tissus.

Les rayons γ ne représentent que 4,8 pour 100 de l'énergie totale du radium ; ils peuvent être assimilés aux rayons X: ils sont comme eux de nature ondulatoire, mais beaucoup plus pénétrants que les rayons X actuellement connus.

Les rayons γ atteignent un pouvoir pénétrant considérable, qui leur permet de traverser 30 centimètres de plomb.

Les rayons dits γ *mous* sont totalement absorbés par 2 centimètres de plomb. Néanmoins avec les filtres de 2 à 3 millimètres de plomb ou de platine on obtient déjà un rayonnement γ à peu près homogène.

L'absorption des rayons β et γ est sensiblement proportionnelle à la densité de la matière absorbante.

2. Lorsque les rayons X ou les rayons γ traversent un corps, ils donnent lieu à la production de *rayons secondaires* qui sont émis par la matière sous l'influence des rayons qui viennent la frapper.

Le rayonnement secondaire produit par les rayons X comprend:

1° Les rayons diffusés, de même nature que les rayons primaires ;

2° Les rayons fluorescents dont le pouvoir de pénétration est caractéristique de l'élément frappé ;

3° Un rayonnement corpusculaire du type β.

Le rayonnement secondaire produit par les rayons γ du radium est essentiellement constitué par des rayons β, animés de vitesses voisines de 50 pour 100 de la vitesse de la lumière, et doués par conséquent d'une pénétration beaucoup plus faible que celle des rayons β primaires du radium.

Les rayons β formés par le passage des rayons X ont une vitesse, et par suite une pénétration plus petite que ceux qui sont obtenus par l'action du radium.

La production des rayons secondaires est proportionnelle à l'intensité du rayonnement X ou γ.

Le pouvoir de pénétration des particules β *secondaires dépend du pouvoir pénétrant des rayons X ou* γ *et croît avec lui.*

Le rayonnement secondaire augmente avec le poids atomique du radiateur.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

De ce point de vue, la constitution chimique des divers tissus et, en particulier, leur teneur en substances, de poids atomique élevé, deviendrait un facteur important de radiosensibilité.

C'est pour augmenter la production des rayons secondaires et par cela même l'action thérapeutique, qu'on a songé à introduire au sein même des tissus irradiés ou dans leur voisinage des corps étrangers à poids atomique élevé (Hermann et Johnson, Gauss et Lambech, Pangensteches, Ghilardurci, Cluzet). Ce sont là des recherches intéressantes, mais encore insuffisantes pour que leur valeur thérapeutique puisse être jugée.

D'autre part, il est possible que les rayons de qualité différente produisent des effets biologiques différents. En étudiant l'action des rayons X filtrés sur la peau, Regaud et Nogier ont mis en évidence l'inégale sensibilité des divers éléments cellulaires de la peau, et ils attribuent cette vulnérabilité inégale à une électivité spéciale des diverses qualités de rayons X. Mais l'opinion la plus généralement admise actuellement (Guilleminot, Kronig et Friedrich), c'est que les effets biologiques ne dépendent pas de la qualité du rayonnement, mais de la dose absorbée : à égalité de doses efficaces, les effets biologiques produits par les rayons X ou γ sont identiques, et ils sont indépendants de leur longueur d'onde.

Mais ce sont là des phénomènes pour lesquels nous en sommes réduits à formuler des hypothèses, car nous ne possédons pas encore d'expériences précises sur ce sujet.

Quoi qu'il en soit des différentes opinions émises sur le mécanisme d'action du rayonnement, on peut admettre, au point de vue pratique, que les rayons β et les rayons de grande longueur d'onde ont une action rapidement caustique. Et, tout se passe, qu'elle qu'en soit la cause, qu'il s'agisse de phénomènes d'absorption élective, ou d'un effet spécifique spécial, comme si le pouvoir électif du rayonnement croissait avec son degré de pénétration.

Action du rayonnement sur la cellule cancéreuse.

Radiosensibilité des cancers. — Les notions que nous venons d'exposer, relatives à l'effet biologique des radiations et au mécanisme de leur action, nous permettent de mieux comprendre leur électivité spéciale vis-à-vis des éléments néoplasiques.

Les tumeurs malignes sont, en effet, constituées par des cellules dont le pouvoir de reproductibilité indéfinie est la fonction principale. Ce caractère même les désigne comme des éléments sensibles à l'action des rayons X et des rayons du radium. C'est grâce à cette radiosensibilité spéciale, généralement beaucoup plus grande que celle des tissus normaux, que certains cancers peuvent être guéris par les radiations.

Le faisceau de rayons X bien manié semble, comme l'a dit Clunet, un bistouri invisible et intelligent, qui détruit sur tout son trajet les cellules nuisibles par leur activité reproductrice désordonnée, tout en respectant les éléments normaux.

Mais les diverses variétés de tumeurs malignes sont loin de posséder le

même degré de sensibilité à l'égard des rayons X ou des rayons du radium. Et l'on peut dire que chaque espèce de cancer, définie par ses caractères biologiques et histologiques, possède une radiosensibilité qui lui est propre. Bien des facteurs ne se rattachant pas à la radiosensibilité entrent en jeu dans le problème de la guérison du cancer, tels que l'état général du malade, le degré d'envahissement de la tumeur, sa localisation, etc... Mais nous n'envisagerons dans ce paragraphe que ce qui concerne la sensibilité particulière à chaque variété de cancer. Au point de vue histologique, on peut

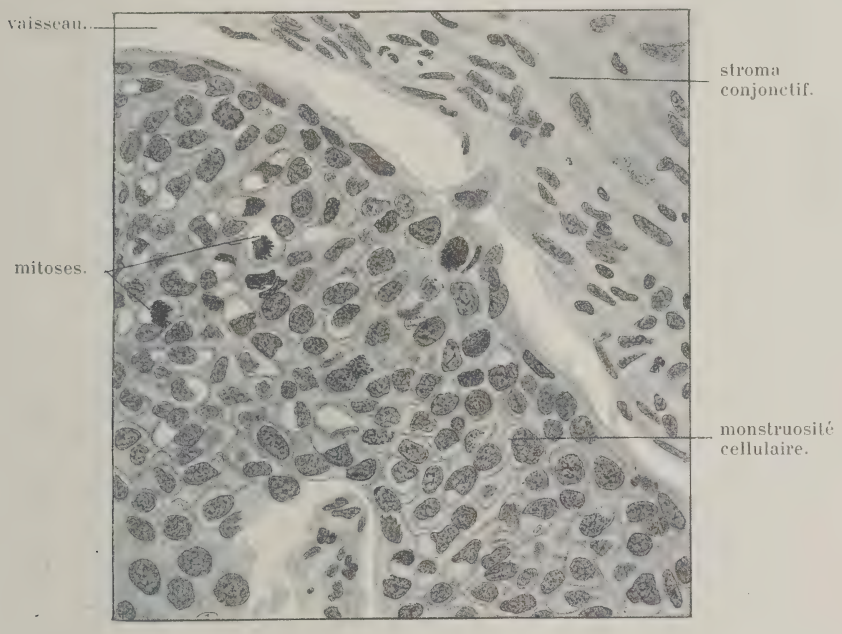


Fig. 144. — *Épithélioma du col de l'utérus.* (S. Laborde, Leroux.)
Biopsie avant radiumthérapie. Début clinique 8 mois auparavant. Évolution rapide avec hémorragies très abondantes. Masses bourgeonnantes obstruant le vagin.
Épithélioma baso-cellulaire pur, sans filaments d'union inter-cellulaires, sans ébauches de globes épidermiques. (Gr. : 475/1).

admettre avec Dominici que les tumeurs malignes sont d'autant plus sensibles que leur structure se rapproche davantage de l'état embryonnaire, état caractérisé par le défaut de différenciation des cellules et la prédominance de la masse du noyau sur celle du protoplasma.

En ce qui concerne les tumeurs épithéliales malpighiennes, les cancers dits *baso-cellulaires*, constitués par des cellules non différenciées, ne subissant pas la kératinisation, forment un groupe de tumeurs qui se montrent sensibles aux radiations.

Au contraire, les épithéliomas *spino-cellulaires* (épidermoïdes des Anglais), formés de cellules différenciées, dont un certain nombre passe à l'état corné, sont radio-résistantes. Dominici insistait sur la différence existant entre les épithéliomas, dont les globes cornés sont nombreux et ceux dont les globes cornés sont rares, les premiers étant beaucoup plus

résistants que les seconds. Mais entre les deux formes, baso et spino-cellulaire, existent de nombreuses espèces intermédiaires qu'il est très important de connaître au point de vue pratique, la radio-sensibilité de ces cancers variant avec leur structure. Toutefois, il convient de remarquer qu'il n'y a peut-être pas une différence aussi grande qu'on l'avait cru jusqu'ici entre la radio-sensibilité des cancers baso-cellulaires et spino-cellulaires.

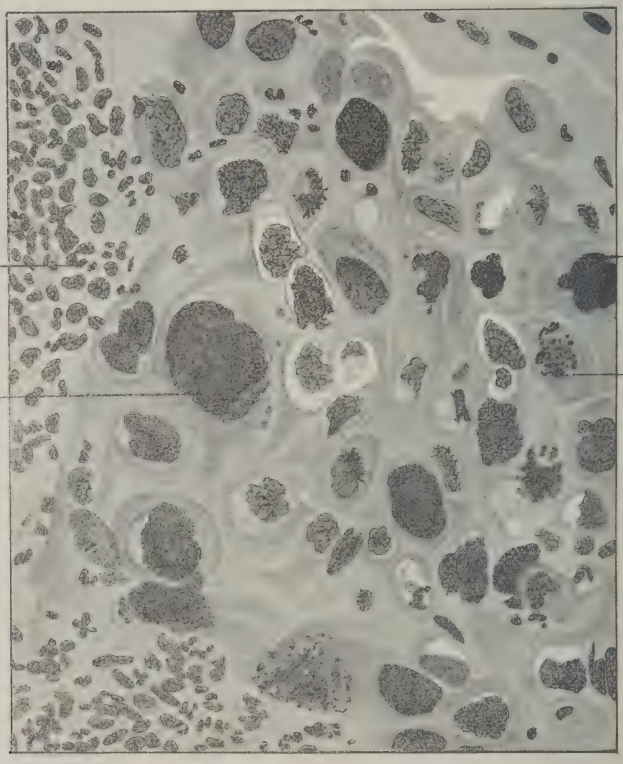


Fig. 145. — *Epithélioma du col de l'utérus.* (S. Laborde, Leroux.)
Biopsie faite 9 jours après l'application de radium (même malade que fig. 144). Réaction hypertrophique monstrueuse très prononcée. Début de dégénérescence cellulaire : caryolyse et caryorhexis. (Gr. : 475/1.)

Pour les *sarcomes*, il en est de même : la radiosensibilité varie avec la structure histologique de la tumeur. C'est ainsi que les sarcomes globo-cellulaires ou lymphocytomes sont radiosensibles, que les fibro-sarcomes, les chondro-sarcomes, les ostéo-sarcomes, dont les cellules élaborent du collagène, de la chondrine, de l'osséine, sont, au contraire, plus ou moins réfractaires à l'action des radiations.

Effets histologiques des rayons sur les tumeurs malignes. — **Tumeurs épithéliales.** — Les travaux de Dominici, Barcat, Rubens-Duval ont montré que les épithéliomes soumis à l'action du rayonnement γ subissent deux modifications essentielles, qui sont :

La destruction d'une partie des cellules épithéliomateuses ;
L'arrêt de l'évolution cancéreuse du reste des éléments néoplasiques.

Fig. 146. — *Epithélioma du col de l'utérus.* (S. Laborde, Leroux.)
Biopsie pratiquée 11 jours après curiethérapie (même malade que fig. 144 et 145).
Désintégration massive d'une plage épithéliomateuse. Réaction à polynucléaires très intenses dans le stroma. (Gr. : 565/1.)

Le rayonnement exerce donc : 1° une action destructive ; 2° une action évolutive.

La destruction est directe ou indirecte :

La destruction directe consiste dans la nécrobiose des cellules cancéreuses sans modifications morphologiques préalables de ces éléments.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

La destruction indirecte est précédée d'une transformation des cellules épithéliomateuses, dont les principaux caractères sont :

1° L'hypertrophie du cytoplasme et du noyau ;

2° Le bourgeonnement du noyau ;

3° L'augmentation du nombre et du volume des corps dits pseudo-parasitaires.

Telles sont les modifications qui caractérisent la métamorphose pré-

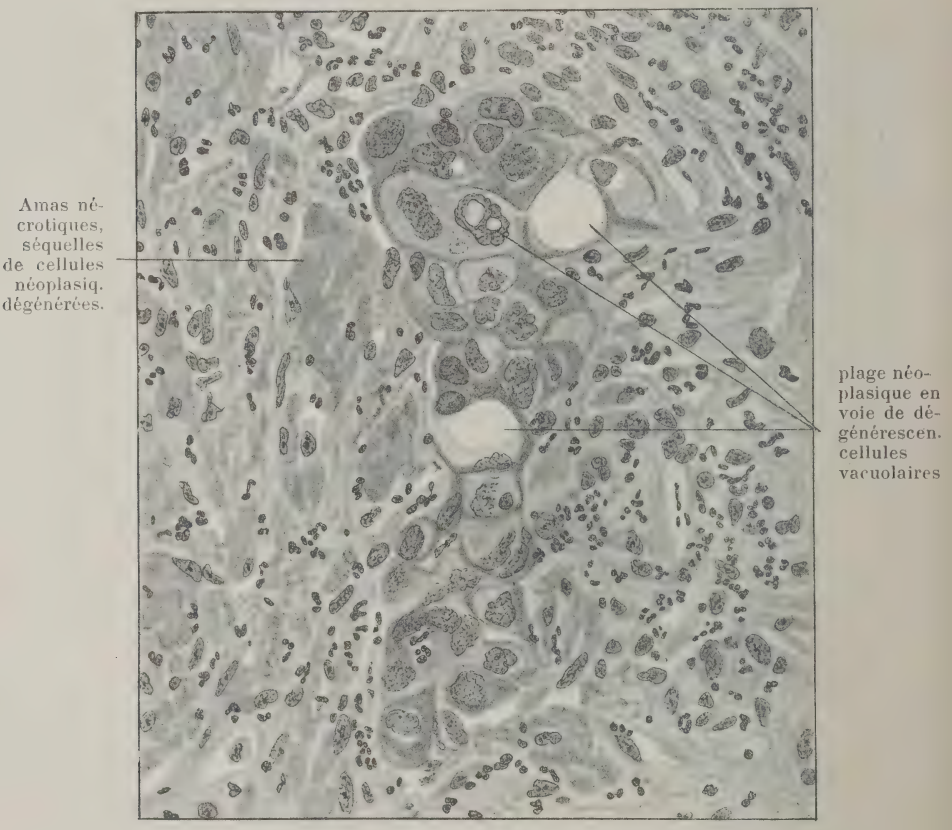


Fig. 147. — *Épithélioma du col de l'utérus.* (S. Laborde, Leroux.)
Biopsie pratiquée 16 jours après curiethérapie (même malade que fig. précédentes). Désintégration des amas néoplasiques qui sont envahis par les polynucléaires. La mort des cellules épithéliomateuses laisse des plages amorphes sans structure. (Gr. : 455/1.)

dégénérative des cellules de certains épithéliomas glandulaires, comme, par exemple, les épithéliomes du sein, en régression sous l'influence du rayonnement ultra-pénétrant.

Les cellules des épithéliomas d'origine malpighienne adjoignent fréquemment aux modifications précédentes la transformation cornée de leur protoplasma. Elles subissent donc une sorte de maturation qui, bien qu'anormale, démontre que le rayonnement du radium exerce une action évolutive sur ces éléments figurés.

L'action du rayonnement peut cependant se montrer exclusivement évolutive, ainsi qu'il ressort des recherches de Dominici et Barcat. Elle se manifeste : 1° en arrêtant la transformation cancéreuse des cellules; 2° en restituant à une partie de ces éléments figurés la tendance à une évolution régulière, de telle sorte qu'un épithélioma se transforme en papillome et le papillome, à son tour, entre en régression (Dominici et Barcat).

Clunet, étudiant l'action des rayons X sur les épithéliomas, a observé des

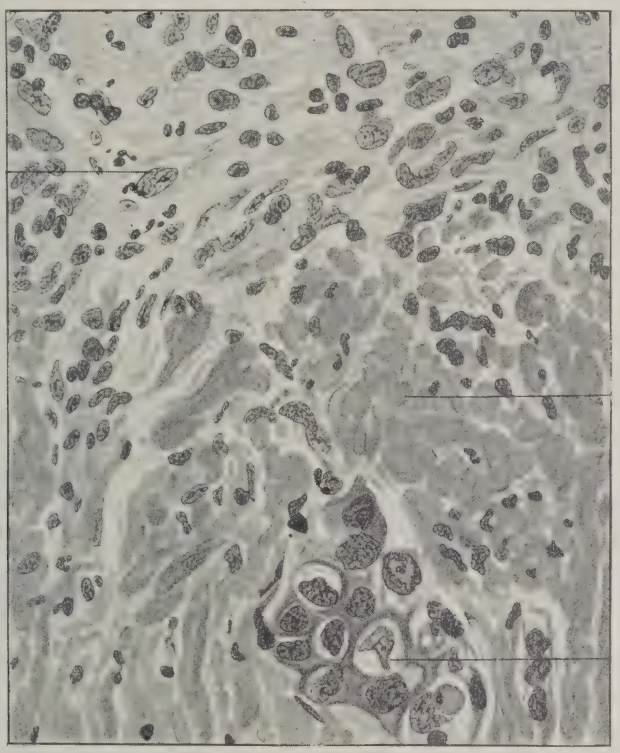


Fig. 148. — *Épithélioma du col de l'utérus.* (S. Laborde, Leroux.)
Biopsie pratiquée 25 jours après curiethérapie (même malade que fig. précédentes). Autour d'un groupe de cellules épithéliomateuses très altérées, on note des plages nécrotiques dans lesquelles les fibroblastes diminuent peu à peu, amorçant la cicatrisation conjonctive. (Gr. : 450/1.)

transformations analogues, et il a décrit, dans la régression des épithéliomas, cinq phases successives : 1° phase de latence; 2° de maturation monstrueuse; 3° de kératinisation; 4° de dislocation et de phagocytose; 5° d'organisation d'une cicatrice conjonctive souple.

Tumeurs conjonctives. — L'action évolutive du rayonnement est plus évidente vis-à-vis des sarcomes, et Dominici l'a bien mise en lumière :

Sous l'influence du rayonnement, les sarcomes embryonnaires acquièrent la structure du fibrome. Cette transformation s'effectue par un mécanisme qui consiste : 1° en la métamorphose d'une partie du protoplasma des plas-

modes et des cellules du sarcome en fibrilles conjonctives ; 2° en la transformation du reste du protoplasma et des noyaux des éléments sarcomateux en cellules fixes du fibrome ; 3° en l'atrésie des vaisseaux sanguins.

Sur les coupes, on suit toutes les phases de cette évolution cellulaire. Les noyaux sarcomateux, primitivement globuleux ou ovoïdes, diminuent peu à peu de volume, s'étirent et s'allongent en s'atrophiant.

Le protoplasma des plasmodes et des cellules du sarcome est remplacé par des fibres conjonctives, qui en sont un produit de transformation et ne persiste autour des noyaux que pour former, avec ceux-ci, des cellules conjonctives fixes anastomotiques adultes (fibroblastes adultes).

Cette évolution particulière se manifeste non seulement dans les portions intervasculaires de la tumeur, mais encore au pourtour des vaisseaux sanguins, qui acquièrent ainsi la conformation de capillaires à endothélium plat, creusés non plus dans un tissu embryonnaire, mais dans un tissu fibreux.

En définitive, le rayonnement a déterminé la métamorphose d'un sarcome, tumeur maligne formée de tissu embryonnaire, en un fibrome, tumeur bénigne constituée par du tissu fibreux adulte. Finalement, le fibrome devient une plaque fibreuse cicatricielle, atteignant le degré ultime du processus histologique, qui ressortit à l'*action évolutive* du rayonnement (Dominici et Barcat).

Le rayonnement du radium détermine la régression de certaines tumeurs malignes, non seulement en provoquant la cytolyse d'une partie de leurs éléments néoplasiques, mais en s'attaquant au principe même du développement de ces tumeurs, c'est-à-dire au développement de l'évolution cellulaire (Dominici et Faure-Beaulieu).

Rubens-Duval accorde une très grande importance aux phénomènes réactionnels du stroma conjonctif : observés sur les épithéliomas non soumis à aucun traitement, ils ont la valeur de phénomènes de régression spontanée du cancer. Le tissu conjonctif est considéré par Rubens-Duval comme le régulateur de l'activité épithéliale, tendant à s'opposer à la surproduction et à la pénétration des cellules épithéliomateuses. Ces défenses actives s'accentuent lorsque les cellules épithéliomateuses sont amoindries dans leur vitalité, par exemple pour avoir été soumises à l'action des rayons X ou des rayons γ. On tend alors à attribuer à l'irradiation, parce qu'ils lui sont consécutifs, des phénomènes qui, en réalité, appartiennent en propre aux réactions de l'organisme (Rubens-Duval).

Considérées du point de vue de la thérapeutique, ces remarques présentent un grand intérêt, en particulier lorsqu'il s'agit de déterminer la dose de rayons qui devra être utilisée.

Mécanisme de l'action des rayons sur les néoplasmes. — Les effets produits par les radiations semblent résulter uniquement d'une action *directe* sur les cellules néoplasiques.

Il est peu probable que des substances formées sous l'influence de l'irradiation puissent agir à la manière d'anticorps, en déterminant la disparition élective des éléments néoplasiques par voie indirecte. Il existe, sans aucun doute, des défenses actives humorales spontanées chez les porteurs de

cancer, mais il ne semble pas que le rayonnement ait le pouvoir de les exalter ou de produire des substances analogues.

On sait cependant que l'inoculation à la souris de tumeurs faiblement irradiées produit une immunisation contre les greffes ultérieures de tissu néoplasique; il faut que l'irradiation ait été juste suffisante pour produire une inhibition des éléments néoplasiques, car si la dose de rayonnement est trop élevée, l'inoculation de la tumeur irradiée n'est plus capable de conférer l'immunité. Ces faits, très intéressants, ne peuvent pas manquer de donner lieu à une série d'expériences chez l'homme, car tout ce que nous avons pu observer jusqu'à présent en clinique ne nous fournit aucun exemple d'un effet de ce genre et les phénomènes observés sont plutôt d'un ordre contraire : le développement des métastases après irradiation de la tumeur principale, d'une part, et l'absence de toute action sur les tissus néoplasiques qui n'ont pas été atteints directement par les rayons, d'autre part, prouvent bien que l'action indirecte, si elle existe, est insuffisante, ou bien qu'en l'état actuel de nos connaissances, nous ne savons pas la provoquer.

Il nous faut donc compter uniquement sur l'action directe du rayonnement sur les cellules néoplasiques.

Indications générales du traitement des cancers par les rayons X et par les rayons du Radium.

Il est presque impossible de préciser actuellement les indications du traitement des cancers par les rayons.

En effet, tels cancers qui, il y a peu de temps encore, étaient considérés comme absolument réfractaires aux radiations, ou bien dont le traitement n'était pas possible du fait de leur localisation, peuvent maintenant être abordés par les rayons X pénétrants.

Cette évolution est trop nouvelle encore, elle est trop sous la dépendance des perfectionnements techniques qui se poursuivent chaque jour en curiethérapie et en röntgenthérapie, pour permettre des conclusions formelles.

Toute classification ne peut donc être qu'essentiellement provisoire et un peu arbitraire.

Tumeurs pour lesquelles la radiothérapie doit avoir la préférence.

Un certain nombre de tumeurs à caractères histologiques et cliniques bien définis relèvent avant tout de la thérapeutique par les rayons.

Ce sont d'une part les épithéliomas de la peau et de la bouche appartenant au type baso-cellulaire, et d'autre part les épithéliomas du col de l'utérus.

Epithéliomas de la peau et de la bouche du type baso-cellulaire. — Cette variété de cancer doit être traitée par les rayons X ou le radium, même lorsque les lésions sont limitées, et par conséquent opérables. En effet, pour mettre à l'abri d'une récidive, l'exérèse doit être large et dépasser les limites visibles du néoplasme; elle s'accompagne donc toujours de délabrements, de déformations parfois importantes, que des réparations plastiques peuvent bien atténuer, mais non pas faire disparaître. Au contraire une irradiation bien faite permet de guérir à coup sûr cette forme de cancer,

tout en mettant plus facilement peut-être que la chirurgie à l'abri des récidives. De plus, et c'est une considération importante puisqu'il s'agit de tumeurs siégeant le plus souvent à la face, le rayonnement permet un résultat esthétique parfois surprenant.

Les épithéliomas du col de l'utérus peuvent être classés aujourd'hui parmi les tumeurs qui doivent être soumises au traitement par les rayons.

Mais il y a de grandes différences dans la radiosensibilité des divers cancers du col utérin; on observe, comme pour les cancers de la peau, des formes baso-cellulaires radiosensibles et des formes spino-cellulaires radiorésistantes avec toute une catégorie de formes intermédiaires dont nous connaissons mal le degré de sensibilité et qui, vraisemblablement, sont les plus fréquentes. D'autre part, les épithéliomas cylindriques semblent être parmi les plus réfractaires aux rayons.

On n'avait, jusqu'à présent, peu tenu compte de la structure histologique des cancers du col de l'utérus, mais il est certain qu'au fur et à mesure que nous connaîtrons mieux les phénomènes de radiosensibilité, la forme histologique sera non seulement un élément important de pronostic, mais servira de plus en plus de guide pour le choix et la technique du traitement.

Jusqu'en ces dernières années, en effet, on était surtout conduit, pour choisir le mode de traitement, par le degré d'envahissement anatomique du néoplasme et seuls les cancers inopérables étaient abandonnés au radium; les néoplasmes opérables étaient laissés à la chirurgie. Actuellement, les uns et les autres sont également traités par les rayons. Seuls les épithéliomas réfractaires à l'action du rayonnement devront, lorsque cela est possible, être traités par l'exérèse.

Dans les formes limitées, opérables, la curiethérapie, combinée ou non à la chirurgie, permet d'obtenir la guérison dans un grand nombre de cas. La méthode employée consiste dans l'irradiation du néoplasme au moyen d'appareils placés dans le canal cervico-utérin et dans les culs-de-sacs vaginaux. S'il s'agit d'un cancer du col limité, sans envahissement des paramètres, et appartenant à une forme radiosensible, la curiethérapie employée seule donne incontestablement des guérisons.

L'intervention chirurgicale pratiquée après l'irradiation a été jusqu'ici considérée comme une mesure de prudence destinée à éviter une récidive, mais depuis peu se dessine une nouvelle tendance, surtout marquée à l'étranger, et qui consiste à employer uniquement le traitement par les rayons. Pour Hartmann, l'hysterectomie après curiethérapie n'est pas indiquée parce qu'elle est souvent difficile donc dangereuse, qu'elle n'atteint pas le paramètre et qu'elle risque d'ouvrir des cavités où sommeillaient quelques cellules cancéreuses. La plupart des gynécologistes tendent aussi à abandonner l'exérèse chirurgicale; toutefois, J.-L. Faure persiste à considérer les guérisons obtenues par le radium comme exceptionnelles et pour les cas dits opérables reste partisan de l'intervention. La question n'est donc point tranchée.

Dans les formes inopérables, la curiethérapie permet d'obtenir des guérisons, à la condition qu'il ne persiste pas de cellules néoplasiques hors de la zone d'action du rayonnement. L'étendue de cette zone est variable et

dépend évidemment comme l'ont fait observer Chéron et Rubens-Duval de la quantité de radium utilisée et de la sensibilité des éléments cancéreux. Mais, même avec une technique convenable employée vis-à-vis de tumeurs radiosensibles, des cellules néoplasiques peuvent persister hors de l'atteinte du rayonnement et, après une période de guérison apparente plus ou moins longue, ils pourront être le point de départ d'une nouvelle poussée du néoplasme.

C'est pour atteindre les limites du néoplasme et les ganglions que certains chirurgiens (Schwartz, Proust) ont pratiqué l'introduction d'appareils radifères après laparotomie. Cette méthode très intéressante est sans doute susceptible d'être développée, mais l'emploi de la radiothérapie profonde la rendra peut-être inutile.

Les rayons X permettent, en effet, non seulement d'irradier la lésion primitive, mais encore les vaisseaux lymphatiques, les paramètres, les ganglions et la région utéro-sacrée.

Les gynécologistes allemands ont ainsi traité uniquement par les rayons X toute une catégorie de cancers utérins et ils ont obtenu des résultats très favorables.

Dans des articles très documentés, Béclère a résumé une partie de ces travaux, en particulier ceux de Seitz et Wintz (d'Erlangen), qui décrivent leur méthode de traitement sous le nom de *Röntgen-Wertheim*. Béclère rapporte que « sur 24 cas de cancers utérins exclusivement traités par la Roentgenthérapie, et où ces auteurs ont méthodiquement irradié en trois séances l'utérus et les deux paramètres, ils ont réussi 23 fois à faire disparaître le cancer à la vue, au toucher et même à l'examen microscopique. » Ces auteurs ont à présent modifié quelque peu leur méthode et pratiquent chaque fois que cela est possible une seule irradiation. Les rayons X peuvent donc à eux seuls guérir le cancer de l'utérus; toutefois ces observations sont de date encore trop récente pour que l'on puisse affirmer la guérison.

Mais nous verrons plus loin que ces fortes doses de rayons pénétrants ne sont pas exemptes de danger, et c'est là un des écueils de la radiothérapie profonde contre lequel Béclère met en garde les médecins radiothérapeutes, et il conclut un de ses intéressants articles de la manière suivante : « La radiothérapie des néoplasmes, sarcomes et épithéliomes ne se laisse pas enfermer dans des formules aussi simples et aussi étroites que celles de MM. Seitz et Wintz; les conditions biologiques sont beaucoup plus diverses et plus complexes. Ce qui importe, ce n'est pas tant de frapper fort que de frapper juste; les fortes doses en profondeur, dont l'emploi devient aujourd'hui possible avec les rayons plus pénétrants dont nous disposons, ne sont ni toujours nécessaires, ni toujours sans danger, ni toujours efficaces. »

La question du traitement du cancer du col de l'utérus ne peut donc pas actuellement être tranchée d'une manière définitive, mais il semble bien que dans la plupart des cas on aura intérêt à combiner l'emploi du radium à celui des rayons X : le radium placé dans le canal cervico-utérin et dans les culs-de-sacs vaginaux agit au voisinage même de la lésion pri-

mitive alors que les rayons de Roentgen permettent la stérilisation des ganglions et de la périphérie de la tumeur.

Si l'on résume les avis des chirurgiens et des spécialistes, on voit qu'il y a une tendance générale à abandonner l'exérèse chirurgicale, l'association de la curiethérapie et de la roentgenthérapie semblant bien devoir devenir la méthode de l'avenir.

Tumeurs pour lesquelles le choix du traitement peut être discuté. — **Épithéliomas de la peau et des muqueuses appartenant au type spino-cellulaire.** — Cette variété de cancers est, nous le savons, généralement reconnue comme étant radiorésistante, et certains auteurs tels que Darier et Finzi la considèrent comme tout à fait réfractaire au rayonnement. C'est ainsi que Finzi, dans son rapport de 1920 au Congrès de Chirurgie, déconseille formellement l'emploi des radiations dans le traitement des cancers de la langue à type infiltré, et des épithéliomas de la vulve. Pour ceux qui siègent à la peau, à la bouche, au larynx, cet auteur préconise l'irradiation, à titre prophylactique, avant l'intervention chirurgicale, l'*irradiation pré-opératoire* étant généralement considérée comme susceptible d'empêcher la greffe des éléments néoplasiques.

Les épithéliomas spino-cellulaires de la peau peuvent guérir sous l'influence du radium qui, pour ces formes, semble préférable aux rayons X, mais la guérison est difficile à obtenir, car l'envahissement ganglionnaire est précoce, et les adénopathies très résistantes aux radiations. La technique employée joue ici un rôle très important et réclame l'intervention d'un spécialiste averti.

L'exérèse conserve pour ces cas un grand nombre de partisans, mais c'est une question qui n'est pas encore suffisamment éclaircie pour que l'on puisse dès à présent la trancher d'une manière catégorique.

Quoi qu'il en soit, il ne faut pas oublier que, parmi les épithéliomas malpighiens, il existe, entre les spino et baso-cellulaires, de nombreuses formes intermédiaires, formes dont la radiorésistance est essentiellement variable.

On peut dire la même chose de *l'épithélioma des lèvres* dont le traitement par le radium a donné des résultats satisfaisants publiés en Angleterre et aux Etats-Unis et pour lesquels Regaud a récemment rapporté plusieurs observations de régression complète obtenue sous l'influence du radium.

L'épithélioma spino-cellulaire de la langue peut bénéficier du traitement par les rayons : curiethérapie pour la lésion primitive associée à la roentgenthérapie profonde pour l'irradiation des ganglions ou mieux encore à l'exérèse de ces derniers lorsqu'elle est possible. Les cas de régressions observés sont trop peu nombreux et trop récents pour qu'on puisse parler de guérison ; toutefois l'opération est si mutilante qu'on est en droit de recourir avx rayons.

L'épithélioma du larynx a jusqu'à présent fort peu bénéficié du traitement par les radiations ; la situation de ce néoplasme le rend en effet très malaisé à traiter par la curiethérapie, en raison même de la difficulté technique du maintien des appareils. L'emploi de la radiothérapie profonde

change complètement le problème et quelques cas de guérison ont été publiés (Halphen et Cottenot). Étant donnée la mutilation importante qu'entraîne l'exérèse chirurgicale, on est donc en droit de tenter d'abord un traitement par les rayons X.

Épithéliomas du tube digestif. — Parmi les néoplasmes du tube digestif, seuls les cancers de l'œsophage et ceux du rectum ont pu être traités par le radium.

Les *cancers de l'œsophage* sont inopérables du fait de leur situation, on ne peut donc hésiter à faire bénéficier les malades d'un traitement qui amène souvent des survies inespérées, survies accompagnées de l'atténuation de tous les symptômes morbides, mais qui sont le plus souvent suivies de récidives apparaissant après un temps plus ou moins long.

Les cancers du rectum dans leurs formes inopérables sont souvent améliorés par le radium, mais les résultats obtenus sont surtout d'ordre palliatif, et le traitement ne paraît pas prolonger notablement la vie des malades. Les cancers opérables doivent donc être confiés au chirurgien.

Epithéliomas glandulaires. — On peut envisager le traitement par les rayons d'un grand nombre de cancers glandulaires, nous retiendrons seulement le cancer du sein, le cancer du corps de l'utérus, le cancer de la prostate, qui sont parmi les plus fréquents.

L'épithélioma du sein ne réagit pas aux radiations d'une manière assez constante pour que l'on puisse actuellement conseiller leur emploi dans les formes encore *opérables* où l'exérèse chirurgicale donne souvent des résultats excellents. Mais faut-il dans ces cas pratiquer une irradiation pré-opératoire? En raison des territoires étendus à irradier, il conviendrait, dans ces cas, de préférer la röntgenthérapie à la curiethérapie. La réponse ne pourra être fournie qu'après plusieurs années si l'on constate que ce procédé diminue d'une manière importante le taux des récidives. On peut toutefois faire observer que l'irradiation préventive ne paraît pas avoir d'inconvénients et qu'elle n'empêche pas de pratiquer l'opération radicale : il semble donc que son emploi doive se généraliser.

L'irradiation post-opératoire est en général considérée comme le complément de l'exérèse. Théoriquement, il semble qu'une irradiation bien faite puisse stériliser les éléments néoplasiques ayant échappé au bistouri. Malheureusement aucune statistique, aucune observation ne nous permet de savoir si elle est réellement efficace et si elle prévient la récidive; ici encore, c'est l'examen attentif des malades, après plusieurs années, qui pourra nous servir d'enseignement et de guide.

Mais l'emploi des radiations peut rendre de grands services pour le traitement des formes jugées *inopérables* et pour celui des *récidives*. Il constitue dans ces cas un palliatif puissant, capable d'améliorer beaucoup l'état des malades et de prolonger leur vie. Les rayons X sont ici, nous l'avons dit, d'un emploi plus commode que le radium. Néanmoins la radiumpuncture des nodules ou de masses néoplasiques plus ou moins volumineuses est souvent indiquée.

L'épithélioma du corps de l'utérus n'a pas paru jusqu'à présent justiciable de la curiethérapie et cela se conçoit, car l'opération dans ces cas donne

en général d'excellents résultats. Mais la question du traitement des cancers de l'utérus par la radiothérapie profonde peut se poser.

En effet, Seitz et Wintz rapportent des observations de malades atteintes de sarcomes de l'utérus (vérifiés par l'examen histologique), malades cachectiques, inopérables, qui, grâce à la radiothérapie, ont repris l'aspect de la santé et dont les tumeurs ont cliniquement disparu.

Toutefois, l'épithélioma de l'utérus est vraisemblablement moins sensible aux radiations que le sarcome et, à moins de contre-indication à l'opération, celle-ci doit être conseillée.

Epithélioma de la prostate. — Des cas de guérison de cancer de la prostate obtenus par la curiethérapie ont été signalés par Degrais et Pasteau, Marion. Le traitement consiste dans l'introduction d'appareils radifères dans la tumeur elle-même. Les résultats les meilleurs sont obtenus lorsque le néoplasme est limité à la prostate elle-même et qu'il n'existe pas d'infiltration périvésicale. C'est donc un traitement auquel on peut recourir avec chance de succès lorsque l'intervention est contre-indiquée pour une raison quelconque.

Tumeurs conjonctives. — Le traitement des tumeurs conjonctives par les radiations ne doit être entrepris que vis-à-vis des variétés considérées comme radiosensibles. Toutefois, des formes qui paraissaient absolument réfractaires pourront peut-être céder aux grosses doses de rayonnement que les appareillages modernes permettent de donner.

Les lymphocytomes cèdent facilement au traitement par les rayons et Finzi les classe parmi les tumeurs pour lesquelles les radiations doivent être préférées à la chirurgie. En effet, lorsque la tumeur est encore localisée et bien limitée, comme cela se présente parfois pour le lymphocytome de l'amygdale, on peut obtenir une guérison complète. Malheureusement, la précocité de l'extension ganglionnaire et l'apparition rapide des métastases rendent le plus souvent le traitement insuffisant.

Mais les *sarcomes fuso-cellulaires* et les *ostéo-sarcomes* se montrent le plus souvent réfractaires aux radiations; aussi faut-il recourir à l'exérèse chirurgicale lorsqu'il est possible de pratiquer seulement une résection; mais il est légitime de recourir à la radiothérapie profonde lorsqu'il s'agit d'une amputation.

Tumeurs pour lesquelles la radiothérapie est contre-indiquée. — **Les nævo-carcinomes** représentent une variété de néoplasmes qui sont non seulement réfractaires aux radiations, mais qui peuvent être aggravés par elles. Ils doivent être traités, ainsi que nous le verrons plus loin, par l'électrolyse.

Accidents et complications dus au traitement par les radiations.

Accidents d'ordre local. — **Brûlures.** — Nous savons que toute la thérapeutique du cancer par les radiations est basée sur les différences de sensibilité entre les cellules néoplasiques et les tissus normaux de voisinage. Lorsque l'écart de sensibilité est grand, comme dans le cas des

épithéliomas baso-cellulaires, par exemple, il est facile de ne pas produire de lésions des tissus sains. Mais lorsqu'il s'agit de cancers radiorésistants, tels que les épithéliomas spino-cellulaires, ou certains sarcomes, la protection des tissus sains est très difficile à réaliser, et l'on peut observer des brûlures, pouvant aller jusqu'à la nécrose du tissu osseux. Avec une bonne technique et une filtration suffisante, ces accidents sont le plus souvent évitables.

Lorsqu'on emploie le radium, les appareils étant le plus souvent introduits dans les masses néoplasiques les brûlures de la peau sont assez rares : avec les rayons X, au contraire, la protection de la peau, traversée par le rayonnement est difficile à réaliser, et, avec les appareillages modernes, il faut des ampoules soigneusement étalonnées pour ne pas dépasser ce que les Allemands appellent la « dose érythème ».

La perforation d'organe creux : œsophage, vessie, rectum, peut s'observer avec l'emploi du radium ou des rayons X, soit par suite d'une faute de technique (le plus souvent insuffisance de la filtration, lorsqu'il s'agit de radium), soit parce que la paroi de l'organe étant envahie par le néoplasme la fonte rapide des éléments cancéreux produit l'effondrement de la cloison.

Lésions intestinales. — Regaud, Nogier et Lacassagne, dès 1912, avaient attiré l'attention « sur les effets redoutables des irradiations étendues de l'abdomen et sur les lésions du tube digestif déterminées par les rayons de Röntgen ». Chez le chien, ces lésions sont assez graves pour déterminer parfois la mort. Dans l'espèce humaine, elles ne sont graves que d'une manière exceptionnelle, toutefois au cours du traitement des cancers de l'utérus avec les fortes doses de rayonnement en usage en Allemagne, on observe souvent des accidents dysentériformes : selles diarrhéiques, glaireuses ou sanguinolentes. Ces symptômes durent plusieurs jours ou plusieurs semaines et disparaissent en général sans laisser de traces.

On a signalé cependant des ulcérations et des perforations de l'intestin survenant tardivement et pouvant aboutir à la mort.

Complications d'ordre général. — Les troubles généraux que l'on observe au cours des fortes irradiations sont dus d'une part à des altérations du sang et d'autre part à des phénomènes de résorption de produits toxiques et de tissus détruits. Ces troubles se traduisent au moment de l'irradiation même par un état nauséeux intense allant souvent jusqu'au vomissement, des sensations de vertige, et tout un ensemble de malaises pénibles qui constitue ce que Béclère appelle le « mal des irradiations pénétrantes » et que les radiologistes allemands décrivent sous le nom de « mal des rayons » (Röntgenkater). Ces phénomènes sont beaucoup plus accusés avec l'emploi des rayons X qu'avec celui du radium, où on ne les observe guère et d'une manière exceptionnelle que dans la curiethérapie des cancers utérins constituant le « choc radiumthérapique » (Oppert).

Les altérations sanguines sont constantes avec les doses de rayons de Röntgen employées pour le traitement du cancer de l'utérus. Béclère, analysant les travaux récents des auteurs allemands, nous a fait connaître les phénomènes observés, ce sont : une abondante destruction des globules

blancs, en particulier des lymphocytes, et aussi une destruction importante des globules rouges qui sont frappés pour plus d'un quart de leur nombre. A ces modifications de la composition du sang, il faut ajouter les variations immédiates de la tension artérielle caractérisée par une chute brusque de la pression. La leucopénie est temporaire. La réparation des globules rouges est au contraire beaucoup plus lente, et il faut six à huit semaines pour que la composition du sang soit analogue à ce qu'elle était avant l'irradiation. Il faut donc attendre au moins six semaines pour pouvoir refaire une seconde irradiation. D'après Seitz et Wintz, le sang peut supporter quatre fois une altération aussi profonde; mais tous les malades ne possèdent pas la même résistance et le même pouvoir de régénérer leurs globules; lorsque les altérations sanguines persistent, les malades meurent cachectiques malgré la guérison locale de leur cancer; les trop fortes doses de rayons ont parfois semblé précipiter la mort.

L'ensemble de ces troubles s'observe aussi après l'emploi du radium, mais en général à un degré moins accusé et d'une manière beaucoup plus rare; toutefois une anémie globulaire intense peut apparaître dans les jours qui suivent l'application de radium sans qu'il y ait eu de phénomènes cliniques appréciables au moment même de l'irradiation.

Les troubles toxiques sont dus à la résorption des produits de désintégration cellulaire et sont surtout à craindre lorsqu'il s'agit de tumeurs volumineuses radiosensibles dont la fonte sous l'action des rayons peut être très rapide. Le curettage, après irradiation, des bourgeons néoplasiques peut dans une certaine mesure atténuer ces phénomènes d'intoxication.

En résumé, le « mal des irradiations pénétrantes » semble bien être en rapport, d'une part avec les altérations du sang, d'autre part avec la diffusion des produits de destruction tissulaire libérés sous l'influence des radiations. Les accidents peuvent éclater au moment même de l'irradiation, constituant le « Röntgenkater » des Allemands; à cet état de choc fait le plus souvent suite une crise clinique en rapport avec des phénomènes de radiocytolyse. Cette crise secondaire peut apparaître dans les jours qui suivent l'irradiation en l'absence de tous phénomènes cliniques survenus au moment même de l'application des rayons.

Ces accidents n'éclatent en général que sous l'influence de fortes irradiations, néanmoins on peut les voir apparaître pour de faibles doses chez des malades soumis à des irradiations antérieures.

Métastases. — Les rayons X et le radium semblent favoriser le développement des métastases; aussi est-ce là une des graves objections qu'on a faite à la radiothérapie.

A ce propos, Rubens-Duval fait observer avec raison que la radiumthérapie ou la radiumchirurgie ont jusqu'à présent été employées pour les cas les plus graves. « Dans ces conditions, il n'est pas très étonnant que les métastases aient été observées plus fréquemment dans la pratique de la radiumchirurgie que dans l'emploi de la chirurgie seule, et dans le traitement des cas pires que dans celui des cas meilleurs. »

Cette remarque extrêmement juste tout en expliquant la fréquence des

métastases dans certains cas, ne contredit pas l'opinion généralement admise que les radiations provoquent plus rapidement des métastases que les interventions chirurgicales, sans que l'on sache à quoi attribuer ce fait. Regaud émet l'hypothèse que « les substances résultant de la destruction des cellules par les rayons et résorbées ont un rôle favorisant ou sont utilisées pour le développement des localisations jusqu'alors latentes ». Rubens-Duval pense qu'il est possible que « les réactions de défense de l'organisme vis-à-vis du cancer soient diminuées du fait de la destruction des éléments sains irradiés en même temps que les cellules cancéreuses et par la résorption massive de tous les débris cellulaires ».

On conçoit l'intérêt qu'il y aurait à élucider ces phénomènes qui touchent de près à toute la question de l'immunisation et de l'auto-vaccination, et combien les conséquences pourraient en être considérables au point de vue thérapeutique.

Contre-indications au traitement des cancers par les radiations.

Contre-indications d'ordre local. — **Cancers radiorésistants.** — Ce que nous savons de la radiosensibilité des cancers nous enseigne que certaines formes de cancers sont particulièrement réfractaires, et pour elles l'emploi des rayons est contre-indiqué; tels sont les nœvo-carcinomes.

Risques de perforation des parois d'un organe. — Nous avons signalé cette complication du traitement de certains cancers tels que ceux de l'œsophage, du rectum, du col de l'utérus, qui peut s'observer lorsque les parois sont totalement envahies par le processus néoplasique. Cet envahissement constitue donc une contre-indication au traitement; il vaut mieux en effet s'abstenir de pratiquer la curiethérapie des cancers de l'œsophage trop avancés par exemple, car l'on risque la perforation de l'organe; ou de cancers de l'utérus lorsque la cloison recto-vaginale ou vésico-vaginale est envahie, parce que dans ces cas la formation de fistules aggrave l'état de la malade et précipite les phénomènes infectieux et la mort.

Contre-indications d'ordre général. — **Mauvais état général.** — Les malades cachectiques ou les malades dont l'état général paraît trop déficient ne doivent être irradiés qu'avec une extrême prudence. Ils peuvent en effet ne pas être capables de supporter les destructions globulaires produites sous l'effet des fortes doses de rayons, et la résorption des produits toxiques aggrave parfois sérieusement leur état. La radiothérapie peut même dans ces cas précipiter l'issue fatale. Malheureusement, nous ne pouvons apprécier l'état de résistance de l'organisme que d'une manière assez grossière.

Métastases. — La constatation d'une métastase, à moins qu'elle ne puisse elle-même être traitée par la radiothérapie, est une contre-indication à l'emploi des rayons. On sait en effet que la régression de la tumeur principale a souvent pour conséquence le développement plus ou moins rapide des métastases préexistantes; lorsque celles-ci siègent dans les viscères ou

bien lorsqu'elles sont disséminées, la radiothérapie ne peut qu'abréger la vie du malade.

Technique générale du traitement par les Rayons X et par le Radium.

Nous n'avons pas dans un article comme celui-ci, à entrer dans les détails de technique particuliers aux différentes localisations néoplasiques; nous voulons seulement, en nous plaçant à un point de vue général, exposer les données qui doivent guider cette thérapeutique. Ces principes n'ont de valeur que par rapport à l'état actuel de nos connaissances, et certains d'entre eux pourront apparaître mal fondés lorsqu'on connaîtra mieux les phénomènes biologiques qui résultent de l'action du rayonnement.

Rappelons tout d'abord, que tout traitement par les radiations doit être précédé d'une *biopsie* et d'un examen histologique. Cet examen est indispensable pour permettre d'établir un diagnostic précis, et une présomption de la radiosensibilité de la tumeur à traiter, renseignements qui sont la base de la conduite du traitement.

Mais si la biopsie est nécessaire, l'examen clinique complet du malade ne l'est pas moins. Enfin la connaissance exacte du pouvoir de défense dont est encore capable un organisme atteint du cancer nous serait dans bien des cas extrêmement précieuse ; nous ne pouvons malheureusement l'apprécier encore que d'une manière assez grossière.

Égalité d'irradiation. — Il est essentiel que toutes les cellules néoplasiques reçoivent une dose suffisante de rayonnement pour amener leur disparition, car, non seulement des éléments incomplètement irradiés peuvent être le point de départ d'une récidive, mais des doses faibles sont susceptibles d'exercer une action excitante.

Une irradiation qui serait insuffisante pour les parties périphériques ou profondes d'une tumeur risquerait de lui donner un coup de fouet. Or, l'on sait qu'une tumeur maligne s'accroît par sa périphérie, il ne faut donc pas perdre de vue que c'est dans cette région que les prolongements néoplasiques ont leur maximum d'activité.

Loi du carré de la distance. — Cette égalité d'irradiation est assez difficile à réaliser à cause de la diminution rapide de l'intensité du *rayonnement qui décroît en raison inverse du carré de la distance.* C'est dire que si, par exemple, à une distance de 1 centimètre de son origine, le rayonnement est égal à 1, à une distance de 5 centimètres, il ne vaudra plus que 1/25 et à une distance de 10 centimètres 1/100.

Cette loi intervient dans tous les cas, quelle que soit la position des appareils radifères ou de l'ampoule par rapport aux tissus. De plus, il faut ajouter à la diminution de l'intensité due à l'éloignement de l'appareil, celle qui provient de l'absorption dans les tissus eux-mêmes. Ceci amène à conclure que plus un appareil producteur de rayons est près des tissus, plus l'inégalité d'irradiation des différentes couches est accusée. Pour remédier à cet inconvénient, on procède de la manière suivante :

En roentgenthérapie. — Afin de diminuer le rapport de la dose profonde

à la dose superficielle, on éloigne de la surface à irradier, le foyer de l'ampoule. Plus la tumeur à irradier est épaisse, et plus sa situation est profonde, plus la distance de l'ampoule doit être grande. Mais on conçoit que si l'on obtient de cette manière une répartition plus égale du rayonnement, on diminue en même temps considérablement la quantité absorbée pendant un temps donné. Des appareillages de grande puissance sont donc nécessaires pour permettre de pratiquer la radiothérapie profonde.

Avec l'outillage dont disposent les radiologistes allemands, ils indiquent (pour le traitement du cancer de l'utérus) qu'à une distance de 25 centimètres du foyer de l'ampoule à la peau, et avec une porte d'entrée de 6×8 centimètres, la dose « de profondeur » doit être au minimum de 20 pour 100 de la dose superficielle.

En curiethérapie. — On peut également, pour rendre l'irradiation plus homogène, placer les appareils à une certaine distance de la surface des téguments (Bongiovani, Bayet). Les règles qui régissent la radiothérapie profonde sont applicables à ce procédé analogue, en fait, à une application de rayons X très pénétrants. Dans l'un comme dans l'autre cas, l'emploi d'un rayonnement dur et l'éloignement du foyer actif réduisent au minimum l'écart entre la dose absorbée par les parties superficielles et les parties profondes de la zone irradiée. Mais la perte considérable d'intensité du rayonnement nécessite des quantités de radium très importantes, et ce procédé n'est pas applicable, actuellement, au traitement des tumeurs malignes.

Les appareils peuvent aussi être placés au voisinage de la peau; pour permettre une irradiation des tissus plus complète et plus homogène, Wickham et Degrais appliquent la méthode du « feu croisé » et multiplient le nombre des points d'attaque. De cette manière on accumule des rayons dans la profondeur sans déterminer d'irritation de la peau.

Toutefois, la perte de rayonnement est considérable, aussi les spécialistes ont été conduits à faire pénétrer les appareils radifères, chaque fois que cela se peut, au sein même des tissus. On utilise ainsi au mieux, et dans toutes les directions, le rayonnement qui sort de l'appareil. Cette méthode, préconisée par Abbe, Morton, et que Dominici a si heureusement développée, est employée par tous les curiethérapeutes. Elle a été modifiée par Regaud qui, pour diminuer les inconvénients de la loi du carré des distances, a été amené à multiplier le nombre des foyers introduits dans les tissus (radiumpuncture) et, en conséquence, à diminuer la dose de rayonnement fournie par chacun d'eux. Alors que pour l'irradiation d'une tumeur, Dominici et ses élèves utilisaient, par exemple, 4 à 6 tubes, Regaud pratique l'introduction de 30 à 40 aiguilles. La dose totale du rayonnement est la même dans les deux cas, mais, bien entendu, plus les foyers d'irradiation sont nombreux, moins la dose fournie par chacun d'eux est élevée.

Cette méthode permet évidemment une irradiation plus uniforme de la tumeur, mais le traumatisme subi par l'introduction de ces multiples foyers ne peut pas être dépourvue d'inconvénients, particulièrement au point de vue de la mobilisation des cellules néoplasiques.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Qualité du rayonnement. — Nous avons dit précédemment combien il était difficile de savoir si la qualité du rayonnement intervenait dans les phénomènes d'électivité, mais il n'est pas douteux que les rayons X de grande longueur d'onde et les rayons β des corps radioactifs sont rapidement caustiques et sont absorbés par les premières couches des tissus, seuls les rayons pénétrants sont susceptibles d'agir dans la profondeur. Mais le problème est différent suivant qu'il s'agit des rayons X ou du radium.

Roentgenthérapie. — Il n'est pas possible de réaliser une radiothérapie profonde efficace sans employer des rayons pénétrants.

Les rayons X peu pénétrants employés jusqu'en ces dernières années ne permettent en effet que le traitement des cancers superficiels radiosensibles tels que les épithéliomas baso-cellulaires de la peau par exemple, ou de sarcomes appartenant à des variétés très sensibles, mais ils ne permettent pas le traitement de cancers considérés comme radio-résistants, ou de cancers profondément situés. Aussi la röntgenthérapie des néoplasmes a-t-elle été jusqu'à présent assez limitée. Les appareillages modernes rendent possible une radiothérapie profonde efficace, et la thérapeutique par les rayons entre, de ce fait, dans une voie nouvelle, pleine d'espoirs.

Pour qu'une dose suffisante de rayons parvienne à la tumeur à irradier ou dans les parties profondes d'un néoplasme, malgré l'absorption d'une partie des rayons par les tissus sus-jacents, il faut avoir un faisceau homogène et de grande pénétration, il est donc nécessaire d'utiliser un appareillage capable de produire des rayons de courte longueur d'onde dont on augmente l'homogénéité par filtration à travers des plaques de métal d'épaisseur convenable. Non seulement la filtration rend plus homogène le faisceau de rayons, mais elle égalise, dans une certaine mesure, la dose de rayonnement absorbée par les différentes couches de tissu.

Curiethérapie. — Ici, les conditions de l'irradiation sont différentes puisque dans un grand nombre de cas, les appareils sont introduits au sein même des masses néoplasiques. On peut se demander s'il vaut mieux utiliser le rayonnement non filtré, ainsi que le pratique Janeway en Amérique, par l'introduction de tubes en verre contenant de l'émanation, ou bien s'il est préférable de n'employer que le rayonnement γ.

Avec les tubes de verre nus, l'action caustique du rayonnement β est utilisée et les expériences de Lacassagne ont confirmé que cette action ne dépasse pas un centimètre et demi au plus autour du foyer.

C'est dans cette zone que le rayonnement filtré exerce aussi son maximum d'action, l'effet caustique ne semble donc pas présenter d'intérêt au point de vue de la stérilisation du néoplasme.

Si cet effet caustique ne lèse que les éléments néoplasiques, cela est sans danger, mais s'il atteint les tissus normaux de voisinage, on peut assister à des accidents graves : perforations d'organes, de cloisons, hémorragies mortelles par ouverture d'un gros vaisseau. Cette méthode est dangereuse également « parce qu'elle lèse aussi gravement le tissu conjonctif que les cellules épithéliomateuses » (R. Duval).

Il faut donc, lorsqu'on utilise des appareils à faible filtration ou *a fortiori*

des tubes de verre nus, s'assurer que le tissu néoplasique qui les entoure est lui-même assez épais pour protéger les tissus environnants. C'est ce qui se passe lorsqu'on traite de volumineuses tumeurs. Pour les tumeurs de petit volume, comme celles qui siègent dans la bouche, c'est un procédé qui doit être considéré comme dangereux.

L'emploi du rayonnement filtré à travers un métal dense, semble bien préférable [1]. C'est à Dominici que revient le mérite d'avoir étudié l'action du rayonnement pénétrant auquel il avait reconnu le pouvoir « de traverser les tissus normaux en s'y absorbant dans de faibles proportions, en n'y déterminant aucune lésion grave, et en conservant certaines propriétés curatives ». Et il a appelé *ultra-pénétrant* « le rayonnement capable de franchir une lame de plomb de 5/10 de millimètre à 4 millimètres et plus d'épaisseur, ou tout autre écran de capacité d'absorption équivalente ».

Dans le cas d'introduction intra-tumorale un filtre de 4 à 5/10 de millimètre d'épaisseur de platine paraît suffisant. Avec des doses de rayonnement appropriées, un tel filtre permet à l'effet électif de s'exercer sur les cellules néoplasiques, sans léser les tissus sains de voisinage ou ceux qui peuvent être inclus dans le tissu néoplasique.

Pour les applications en surface à travers la peau ou une muqueuse saine, pour les applications à l'intérieur de cavités, ou dans les cas où la protection des tissus normaux n'est pas possible, il est indispensable d'employer des écrans de 1 à 2 millimètres de platine. Les appareils devront être entourés de substance de faible densité : caoutchouc, liège, destinées à couper le rayonnement β secondaire produit par le métal, et qui exercerait une action caustique au voisinage de l'appareil.

Doses de rayonnement. — L'observation des malades soumis au traitement par les rayons a montré que les cellules néoplasiques sont de moins en moins sensibles au cours d'irradiations successives, et qu'elles semblent acquérir une sorte d'immunité contre le rayonnement. Regaud et Nogier attribuent ce phénomène qu'ils ont bien observé « à des modifications humorales provoquées par la résorption des déchets de cellules nécrobiosées ».

Si la radiosensibilité des éléments néoplasiques diminue, celle des tissus sains de voisinage augmente, et leur vulnérabilité est de plus en plus grande au cours des traitements répétés.

On en peut conclure qu'il faut *chercher à obtenir la plus grande part de l'effet thérapeutique désiré dans une première séance*, et, pour cela, donner d'emblée la dose jugée nécessaire compatible avec l'intégrité des tissus sains.

Cette manière de procéder a donné, on n'en peut douter, des résultats bien supérieurs à ceux qui étaient atteints par l'emploi des petites doses répétées de rayons. Il faut dire d'ailleurs que les curiethérapeutes ont depuis longtemps abandonné cette dernière méthode, et que Dominici et ses élèves ont toujours été partisans de l'irradiation unique.

1. On sait que l'absorption du rayonnement β et γ est sensiblement proportionnelle à la densité de la matière absorbante.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Il se peut d'ailleurs que l'on soit un jour amené à modifier cette manière de voir.

La dose de rayons doit être déterminée pour chaque cas particulier, en se souvenant que les doses trop faibles risquent d'être inefficaces ou dangereuses, et que les doses trop fortes risquent d'amener une destruction des tissus normaux et ne permettent pas de ménager le tissu conjonctif dont on sait l'importance dans le phénomène de la régression des cancers. De plus, en radiothérapie profonde, ces fortes doses sont susceptibles de produire des phénomènes généraux extrêmement graves, accidents dont nous avons déjà parlé.

La règle qui consiste à essayer d'obtenir tout l'effet thérapeutique possible en une seule séance vise les traitements appliqués dans un but *curatif*; mais lorsqu'il s'agit d'obtenir seulement des résultats *palliatifs* tels que la diminution des douleurs, des phénomènes de compression, des sécrétions, des hémorragies, il faut savoir limiter ou répéter des doses relativement faibles suivant les phénomènes observés. Cette thérapeutique palliative est très difficile à déterminer et nécessite plus encore que les traitements curatifs une connaissance exacte de ce qu'on peut attendre des radiations.

La manière dont une dose de rayons doit être distribuée ne peut pas être envisagée tout à fait de la même façon suivant qu'on s'adresse au radium ou aux rayons X.

En curiethérapie la dose employée pour un traitement est fonction de la *quantité* de matière appliquée et de la *durée* de l'application.

D'une manière toute générale, on peut opposer à la méthode qui consiste à employer une quantité élevée de produit radioactif pendant un temps relativement court (quelques heures, un ou deux jours), la méthode qui conduit à l'utilisation d'une petite quantité pendant un temps relativement long (plusieurs jours à plusieurs semaines).

Les irradiations de faible intensité durant plusieurs semaines ont surtout été utilisées depuis l'emploi de l'émanation condensée et les auteurs américains préconisent la méthode qui consiste à abandonner dans les tissus des tubes capillaires d'émanation jusqu'à leur complète décroissance.

S'il est vrai, comme le pense Regaud, qu'une même cellule traverse des « phases de radiosensibilité et de radiorésistance », une irradiation prolongée a plus de chance de la toucher, à son stade de plus grande fragilité. Et il se peut que certaines formes de cancers soient plus vulnérables à ces irradiations longues et faibles, alors que d'autres cèdent mieux au contraire à des irradiations massives.

Les récentes expériences de Regaud semblent précisément montrer que des applications durant 8 à 10 jours sont celles qui conviennent le mieux au traitement des épithéliomas spino-cellulaires. Mais la question n'est pas simple, car vraisemblablement les phénomènes d'immunisation cellulaire contre le rayonnement et ceux de l'immunisation de l'organisme contre le cancer doivent, dans ces cas, entrer en jeu.

Il n'est donc pas possible de dire actuellement, en toute rigueur, à quel procédé, il convient de donner la préférence, et ce qu'on observe avec les rayons X n'éclaire pas beaucoup le problème.

En roentgenthérapie, en effet, il n'est possible, en aucun cas, de faire des irradiations comparables par leur durée à celles qui sont pratiquées avec les substances radioactives, et l'amélioration des méthodes d'application des rayons X consiste précisément à donner la dose jugée nécessaire dans le minimum de temps. Seitz et Wintz (d'Erlangen), disent obtenir la stérilisation d'un cancer de l'utérus en une seule séance, et considèrent que la même dose répartie même sur deux jours consécutifs a une efficacité moindre. Vis-à-vis des autres formes de cancers, on cherche de même à obtenir la stérilisation du néoplasme dans le minimum de temps. Nous sommes donc là très éloignés de l'irradiation de faible intensité durant plusieurs jours telle qu'on la pratique avec les substances radioactives.

Ceci nous montre la complexité de ces problèmes et doit nous mettre en garde contre des conclusions trop hâtives, et surtout trop absolues.

Méthodes de traitement. — Le traitement du cancer par les radiations peut nécessiter soit l'emploi des substances radioactives, soit celui des rayons X ou la combinaison de ces deux procédés.

Il peut aussi, suivant diverses modalités, s'associer à la chirurgie.

Choix entre les substances radioactives et les rayons X, et association de ces deux traitements. — Les substances radioactives utilisées en curiethérapie sont principalement : le *radium*, le *mésothorium*, et l'*émanation du radium*. Existe-t-il une différence d'action entre ces trois corps, et lequel devons-nous préférer?

Il semble bien que les effets biologiques dus au rayonnement du radium, du mésothorium[1] et de l'émanation condensée soient identiques. Le choix à faire entre ces corps dépendra donc uniquement des commodités d'ordre technique et pratique.

On sait que l'on peut considérer le rayonnement du radium comme pratiquement constant, puisqu'il met 1730 ans à perdre la moitié de sa valeur. Le mésothorium, au contraire, présente une variation lente d'activité : le mésothorium commercial commence ainsi par augmenter d'activité pendant quelques années, puis décroît d'une façon continue. Au bout de 20 ans, il n'a plus que la moitié de sa valeur initiale; puis il continue à disparaître, la moitié se perdant tous les 6 ans 1/2 environ. Cette variété de l'intensité du rayonnement présente évidemment un inconvénient au point de vue pratique; elle peut empêcher la comparaison des résultats obtenus, si l'on ne se résout pas à mesurer fréquemment le rayonnement γ de l'appareil. Si l'on admet que le radium et le mésothorium ont les mêmes propriétés thérapeutiques, le choix à faire entre elles dépendra uniquement de la commodité d'acquisition, mais le prix du mésothorium ne semble pas être très inférieur à celui du radium. Ce dernier corps, dans ces conditions, a l'avantage de sa longévité et de la constance de son rayonnement.

Tandis que le radium présente un rayonnement *constant*, une ampoule contenant de l'émanation condensée ne peut fournir qu'un rayonnement *temporaire* diminuant de moitié en 3,85 jours et pratiquement nul au bout

1. Le rayonnement γ du mésothorium est un peu plus pénétrant que celui du radium.

d'un mois. Lorsqu'on emploie une quantité élevée d'émanation pendant un temps court, cette décroissance du rayonnement n'a peut-être pas une très grande importance; mais lorsqu'il s'agit d'applications durant plusieurs jours ou plusieurs semaines, cette diminution régulière de la valeur du rayonnement devient un facteur important. Nous ignorons l'effet biologique de cette énergie décroissante pendant un temps prolongé, et nous ne savons pas quel peut en être l'inconvénient au point de vue thérapeutique; de plus, pour obtenir une dose totale déterminée, il est nécessaire d'employer une dose initiale parfois trop élevée, ce qui constitue un inconvénient évident.

Au point de vue pratique, cette décroissance nécessite une comptabilité très exacte des appareils utilisés, et le calcul des doses employées, bien que simple en soi, entraîne une perte de temps appréciable. Rien de semblable ne se passe avec les tubes de radium mesurés une fois pour toutes.

Les avantages que l'on peut attribuer à l'émanation sont, d'une part, la grande souplesse qu'elle permet dans les moyens d'application, et d'autre part, le risque moindre couru par la substance radifère.

Il est vrai que l'on peut, à son gré, faire varier la répartition de l'émanation en même temps que la forme et les dimensions des appareils. Avec un sel de radium, il n'est pas possible, pratiquement, de modifier les appareils, mais cet inconvénient peut être réduit au minimum par une répartition judicieuse de la provision de radium dont on dispose, et la constitution d'appareils qui peuvent être de petites dimensions puisqu'un milligramme de radium-élément occupe moins d'un millimètre cube.

Lorsqu'on envisage les risques de perte, les avantages présentés par les ampoules d'émanation sont réels si la solution de radium est soigneusement mise à l'abri de tout accident.

Enfin, nous ferons remarquer que, contrairement à ce qui a été parfois dit, l'emploi de l'émanation entraîne une perte d'énergie considérable[1].

Il ne nous est pas possible de développer ici toutes ces considérations, d'une manière plus complète, mais, pour nous en tenir au seul point de vue biologique et pratique, l'emploi du radium semble préférable, principalement à cause de la constance de son rayonnement.

Quels sont les cas où il convient d'employer le radium, quels sont ceux qui paraissent mieux justiciables des rayons X?

Les effets biologiques des rayons X de courte longueur d'onde et ceux du

1. L'émanation destinée à être introduite dans les appareils clos est extraite par le vide de sels de radium mis en *solution*. En une heure, 1 gramme de radium élément en équilibre fournit 7,51 millicuries d'émanation, quantité qui se détruit pendant le même temps.

Il faut laisser l'émanation s'accumuler dans la solution avant de l'extraire: 30 jours si l'on veut la totalité de l'émanation susceptible d'être fournie par le sel de radium; 8 jours environ pour en avoir les trois quarts; 4 jours environ pour en avoir la moitié.

Le taux de l'émanation inutilisée tandis qu'elle s'accumule dans la solution entre deux prises d'émanation, est considérable; cette perte d'énergie (calculée par A. Laborde) atteint déjà 16 pour 100 lorsque les extractions ont lieu tous les deux jours; pour une intervalle de 4 jours, elle est de 28,8 pour 100, et pour 9 jours de 50,6 pour 100. Il faut y ajouter les pertes inévitables résultant de l'inutilisation des résidus et les bris d'ampoule.

rayonnement γ du radium sont analogues, semble-t-il. Toutefois, il convient de rappeler que les rayons X les plus durs que nous puissions actuellement produire ne sont pas aussi pénétrants que les rayons γ et les méthodes de radiothérapie profonde actuellement employées sont encore trop nouvelles pour que nous puissions savoir si les actions thérapeutiques sont tout à fait les mêmes.

Les raisons qui commandent l'emploi de l'un ou l'autre de ces deux procédés sont pour la plupart d'ordre technique. Mais, le plus souvent, il y a intérêt à associer ces deux méthodes.

D'une manière toute générale, on peut dire qu'il vaut mieux s'adresser au radium pour le traitement des lésions petites, limitées, ou siégeant dans des cavités accessibles, et aux rayons X lorsqu'il s'agit de lésions étendues, irrégulières, dont les limites, en surface et en profondeur, sont difficilement appréciables.

Par exemple, on traitera un épithélioma de la langue au moyen d'aiguilles de radium et l'adénopathie qui l'accompagne au moyen des rayons X.

Pour traiter un cancer du col utérin avec envahissement des paramètres, on placera le radium dans le canal cervico-utérin, et on irradiera la périphérie des lésions avec les rayons X.

De même, on pourra pratiquer la radiumpuncture de nodules de carcinome du sein, et l'irradiation par les rayons X des régions ganglionnaires.

Association de la radiothérapie et de la chirurgie. — La combinaison de ces deux méthodes, encore fort mal déterminée, permettra sans doute, lorsqu'elle sera mieux réglée, d'obtenir des résultats que ni l'une ni l'autre, employée seule ne peut atteindre ; et elle agrandira vraisemblablement le champ de la thérapeutique des cancers.

L'irradiation pré-opératoire d'une tumeur opérable n'a guère été pratiquée que vis-à-vis de l'épithélioma du col utérin. Elle a donné là des résultats extrêmement favorables. Ce procédé ne s'est pas généralisé pour le traitement des autres cancers, bien qu'il puisse peut-être, dans bien des cas, permettre d'éviter l'essaimage des germes néoplasiques. Toutefois, il faut se garder d'exprimer une opinion trop absolue : en effet, s'il s'agit d'une tumeur limitée et radiosensible, elle guérira par l'emploi exclusif des radiations et l'exérèse deviendra inutile ; si au contraire, c'est une tumeur opérable, mais réfractaire aux radiations nous ne savons pas dans quelle mesure l'irradiation préalable est capable de stériliser les germes propres à devenir le point de départ d'une récidive. Il y a donc là une question qui ne peut être tranchée qu'après de mutiples comparaisons de malades traités suivant des procédés différents.

L'irradiation post-opératoire est considérée comme le complément habituel de certaines interventions, en particulier de l'amputation du sein, et, d'une manière moins fréquente de l'hystérectomie effectuée pour le cancer de l'utérus. Si nous étions assurés que l'irradiation pratiquée après l'exérèse mette à l'abri des récidives, il n'y aurait évidemment pas d'hésitation à généraliser ce procédé et à l'employer après toutes les interventions chirurgicales. Sans aller jusqu'à déclarer avec J.-L. Faure que les récidives sont plus fréquentes lorsque les malades ont été irradiés après l'exérèse, on peut

se demander si l'irradiation post-opératoire est utile et si elle donne une sécurité au point de vue de l'avenir. Théoriquement, il semble qu'il devrait en être ainsi. Or, dans la pratique on observe assez souvent des récidives chez des malades irradiés après l'intervention. Il n'en faut pas conclure que l'irradiation est inutile, mais peut-être que les procédés d'irradiation employés sont parfois insuffisants, alors qu'ici le résultat cherché dépend pour une très large part de la technique suivie.

Chirurgie préparatoire. — La chirurgie peut dans certains cas être indispensable pour permettre l'application du traitement. C'est ainsi qu'une intervention est nécessaire pour aborder à l'aide du radium certains cancers de la vessie, de l'utérus, du larynx, du tube digestif, etc. De grands progrès pourront certainement être réalisés dans cette voie, à moins cependant que la radiothérapie profonde ne les rende inutiles.

En résumé, de l'étude que nous venons de faire, on peut tirer les conclusions suivantes :

Les rayons X et les rayons du radium ont une action élective certaine sur les cellules néoplasiques.

Les radiations, employées exclusivement, sont capables de guérir complètement certaines formes de cancer telles que les épithéliomas baso-cellulaires de la peau et des muqueuses.

Les épithéliomas spino-cellulaires ont été considérés jusqu'à présent comme tout à fait réfractaires aux radiations; cependant, avec une technique convenable, ces formes de cancer, surtout lorsqu'elles sont localisées à la peau, peuvent guérir par les radiations, et plus facilement par la curiethérapie que par la röntgenthérapie.

Certains cancers du col de l'utérus guérissent complètement par la curiethérapie ou la röntgenthérapie ou par l'emploi de ces deux méthodes combinées.

Les lymphocytomes, les sarcomes à cellules rondes sont des tumeurs radiosensibles dont les manifestations primitives disparaissent facilement sous l'effet du rayonnement, mais, le plus souvent, des métastases néoplasiques apparaissent à intervalle plus ou moins éloigné.

En fin de compte, le traitement par les radiations doit être considéré comme un *traitement uniquement local*, capable d'agir sur une *lésion encore locale*.

Le perfectionnement des appareils d'utilisation en curiethérapie et en roentgenthérapie, l'association de ces deux procédés de traitement, leur combinaison chaque jour mieux réglée avec la chirurgie, en un mot les progrès incessants de la technique, ont permis d'élargir considérablement le champ d'action du rayonnement. Si l'on considère les grands progrès déjà réalisés dans le traitement du cancer par l'emploi des radiations, on est en droit d'espérer beaucoup de l'avenir de cette thérapeutique.

B. — ÉLECTROTHÉRAPIE

L'électrothérapie dans la thérapeutique du cancer est surtout employée sous forme d'électrolyse; les petites étincelles de haute fréquence, la fulgu-

ration et l'électro-coagulation thermique sont beaucoup moins souvent utilisées.

L'électrolyse soit bi-polaire, soit surtout uni-polaire a été longuement employée dans la thérapeutique des petits épithéliomas cutanés; elle a cédé le pas aujourd'hui au traitement par les rayons X ou les rayons des substances radioactives. L'électrolyse reste par contre, ainsi que l'a bien montré Darier, le traitement de choix des épithéliomas nævіques, vis-à-vis desquels elle donne souvent de bons résultats, à condition d'être utilisée, comme il convient, et de façon précoce.

Darier se sert de l'électrolyse unipolaire (pôle négatif); il introduit l'aiguille à la limite et au-dessous de la tumeur, en plusieurs points distants de 4 à 5 millimètres et fait passer, pendant 2 à 3 minutes, un courant de 3 à 6 milliampères. Ces séances, assez douloureuses, sont répétées autant de fois qu'il est nécessaire, à des intervalles assez éloignés.

C'est le seul procédé thérapeutique auquel on doive avoir recours aujourd'hui pour les épithéliomas nævіques. Tous les autres sont plutôt nuisibles.

L'exérèse chirurgicale des nævo-carcinomes encore trop souvent utilisée est presque toujours suivie de récidives à marche envahissante rapide. Il en est de même du traitement par les rayons X et le radium.

La fulguration ou projection de longues étincelles de haute fréquence est une méthode qui a été préconisée et appliquée par Keating Hart, et Juge (de Marseille). Elle a pour but, d'une part, la destruction des cellules cancéreuses par l'action mécanique du choc de l'étincelle, et d'autre part, la stimulation de la cicatrisation fibreuse.

Théoriquement l'application de la méthode comporte trois phases : dans la première, la tumeur est mise à nu et exposée à un étincelage préparant qui doit modifier sa consistance et faciliter son extirpation: l'exérèse est ensuite pratiquée par le chirurgien; puis dans un troisième temps, celui de la fulguration proprement dite, la plaie opératoire est criblée de longues étincelles de haute fréquence sur toute son étendue (sous anesthésie générale), en prenant soin d'éviter l'étincelage des gros vaisseaux, des troncs nerveux et des séreuses.

La fulguration produit une vaso-constriction intense, amenant l'arrêt de l'hémorragie; bientôt après se produit un flux abondant d'une sérosité riche en polynucléaires, regardé par Keating Hart comme nécessaire et favorable. L'abondance de cette sérosité, considérée par certains chirurgiens comme extrêmement toxique, nécessite des pansements très fréquents jusqu'à l'élimination de l'escarre, peu rétractile, dont la chute laisse une plaie rapidement cicatrisée et une cicatrice conjonctive souple.

L'emploi de cette méthode n'est pas sans dangers; et l'on a observé des cas de mort; celle-ci se produit soit par choc immédiat, soit en quelques heures par affaiblissement progressif du malade, soit en quelques jours par résorption des produits toxiques.

Malgré les statistiques publiées par Keating Hart, l'emploi de la fulguration a été très vivement combattu. Elle n'a, en effet, aucune action élective sur la cellule cancéreuse, elle semble tout au plus favoriser la cicatri-

sation conjonctive, mais elle ne paraît pas capable de différer ni d'arrêter les récidives néoplasiques, son action ne portant que sur les couches superficielles des tissus. A l'heure actuelle, cette méthode est à peu près abandonnée.

L'électro-coagulation thermique. — Nous ne ferons que rappeler ce procédé autrefois employé par Doyen, procédé presque complètement abandonné aujourd'hui. Il consiste dans l'utilisation du seul effet thermique du courant de haute fréquence, à l'exclusion de tout effet mécanique de l'étincelle. En employant une assez large électrode, il se produit par coagulation des tissus, une escarre qui s'élimine et se cicatrise facilement. Doyen pensait que les cellules cancéreuses, moins résistantes à la chaleur que les cellules normales, étaient détruites au delà de la zone d'action visible. Pour lui, cette technique n'était pas, comme la fulguration, un complément de l'intervention chirurgicale, mais bien destinée à remplacer toute opération.

III. — TRAITEMENT PAR LES AGENTS CHIMIQUES

Les agents chimiques comprennent, d'une part, les substances qui, grâce à leurs propriétés caustiques ou modificatrices, agissent par destruction locale des tissus cancéreux; et, d'autre part, les substances supposées douées d'une affinité élective pour les éléments néoplasiques, et pouvant agir par l'intermédiaire de la circulation générale.

Un grand nombre de *caustiques* ont été préconisés pour traiter les cancers cutanés; l'*acide arsénieux* est considéré comme le meilleur d'entre eux. Il peut être employé suivant deux modalités : dans l'une, plus brutale, on laisse agir le caustique de douze heures à plusieurs jours, quelquefois même jusqu'à la chute de l'escarre. A ce procédé, très douloureux, il faut préférer celui de Cerny et Trunecek qui recherche une action progressive : on met d'abord à nu, avec la curette, la surface qui doit être cautérisée, puis on la badigeonne avec la solution suivante :

Acide arsénieux.	1 gramme
Eau distillée.	aa 50 grammes
Alcool à 90°.	

Ces badigeonnages sont renouvelés tous les deux jours. En général, la croûte se détache au bout de 6 à 8 jours, laissant voir une surface blanche, lorsque tout le tissu néoplasique a été détruit; cette surface est au contraire marbrée de rouge lorsque la cautérisation a été insuffisante. Il faut alors la renouveler.

Cette méthode a donné de bons résultats, mais elle est à peu près abandonnée depuis l'emploi des radiations.

Des diverses substances utilisées en injections dans la tumeur même, aucune n'a apporté de résultats satisfaisants. Les essais tentés par Delbet avec le bichlorhydrate de quinine radio-active, le colloïde d'argent radio-activé, le tellurate de soude, le tungstène ont été sans effets. Par contre les applications d'amalgame d'étain ont paru avoir une action locale manifeste (Delbet).

La *chimiothérapie* proprement dite est basée sur l'emploi de substances qui, introduites dans l'organisme, seraient capables d'avoir pour les cellules néoplasiques une affinité et une toxicité électives. Mais s'il est relativement facile d'atteindre, par des substances chimiques, certains agents microbiens, il est beaucoup plus difficile de frapper de la même manière dans l'organisme même, des cellules dont la composition n'est pas très différente de celle des cellules normales. Il en résulte une marge thérapeutique souvent trop étroite pour l'application pratique du médicament.

En fait, les essais tentés dans cette voie ont paru donner parfois quelques résultats satisfaisants sur l'animal, en particulier sur les souris porte-greffes, mais jamais jusqu'ici chez l'homme. Nous rappellerons pour mémoire, les différents corps chimiques qui ont été essayés dans la thérapeutique anticancéreuse.

Sélénium. — L'emploi du sélénium, préconisé par Wassermann est basé sur la propriété que possèdent les cellules à pouvoir réducteur élevé, de fixer certaines substances telles que les tellurates et les séléniates de soude. Étant donné le pouvoir réducteur marqué des cellules néoplasiques, Wassermann songea à utiliser cette propriété pour fixer le sélénium sur ces éléments et agir ainsi sur le tissu tumoral. Chez la souris, l'injection de sélénium au niveau même de la tumeur en amène la fonte ; mais introduit dans la circulation générale, il est rapidement toxique, ce qui limite considérablement son utilisation. Tous les essais tentés, soit par injection au niveau de la tumeur (Delbet), soit par injection dans la circulation générale, n'ont abouti, en thérapeutique humaine, qu'à des échecs.

Métaux colloïdaux. — L'utilisation de métaux colloïdaux dans la thérapeutique du cancer a été tentée pour la première fois par Gaube du Gers en 1912. Cet auteur a signalé l'influence favorable de l'injection de combinaisons cupro-albumineuses colloïdales. Loeb et ses collaborateurs Mac Clurg et Sweek auraient également obtenu des améliorations par l'emploi du cuivre colloïdal. L'injection de *sélénium colloïdal*, de *nickel*, de *cobalt*, de *platine*, de *fer*, d'*argent*, d'*or*, de *sels de mercure*, d'*arsenic* et d'*étain* a été tentée sans résultats.

Choline. — Werner, puis Exner ayant émis l'hypothèse que l'effet des radiations était dû à la formation de choline, produit de dédoublement de la lécithine des cellules, ont espéré obtenir, par des injections de choline, la reproduction de l'influence biologique des rayons sur les cellules néoplasiques. Werner a signalé quelques résultats favorables sur l'animal ; d'autre part, il aurait observé que les injections de choline, combinées avec la radiothérapie, peuvent augmenter considérablement l'action des rayons et raccourcir d'une manière sensible la durée du traitement. Il est évidemment difficile de faire la part de ce qui revient à chacun des deux traitements dans l'amélioration des malades. Aussi l'emploi de la « cholinethérapie » est-il à peu près abandonné.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

IV. — VACCINOTHÉRAPIE. SÉROTHÉRAPIE. BACTÉRIOTHÉRAPIE

De nombreux essais ont été faits en vue de créer dans l'organisme une immunisation anti-cancéreuse active ou passive.

Les premiers essais de *sérothérapie* datent de 1895 et appartiennent à Richet et à Héricourt. Dans leur communication à l'Académie des Sciences, ces auteurs apportèrent les résultats obtenus par l'injection quotidienne de 3 à 5 c. c. d'un sérum d'âne ou de chien chez lesquels on avait au préalable inoculé un ostéo-sarcome humain broyé, stérilisé et filtré. Ces auteurs notèrent une amélioration de l'état local des tumeurs et de l'état général des malades. Ces résultats, d'ailleurs temporaires, furent également signalés par d'autres auteurs, mais Arloing et Courmont ont obtenu des effets semblables en injectant du sérum d'âne normal; ce qui leur enlève tout caractère spécifique.

Par des inoculations répétées de cancer humain à des lapins, Delbet a essayé d'obtenir un sérum doué de propriétés spécifiques; mais les résultats n'ont pas été satisfaisants.

Des tentatives de *vaccinothérapie* ont été faites en série, chez l'animal, par Jensen et par Blumenthal, avec des résultats jusqu'ici incertains, et chez l'homme par Delbet, puis par Coca et Gilman.

Delbet a injecté à des malades, immédiatement après l'intervention, une certaine quantité de leur propre tumeur, broyée et diluée dans du sérum; cette injection est répétée deux fois à des étapes plus ou moins éloignées. L'injection de la tumeur broyée, même en quantité considérable, n'a modifié en rien l'évolution du cancer (Delbet).

L'immunisation active créée au moyen de liquide ascitique (Hodenpyl) ou de lymphe de cancéreux (Magnant) par l'absorption digestive de tissu tumoral (Seeligmann) ou par l'emploi de tissu tumoral en fermentation autolytique (Jensen, Blumenthal, Pinkus et Klominger) n'ont pas donné d'effets appréciables.

Nous ne ferons que signaler, pour mémoire, les essais infructueux tentés par la cancroïne (Adamskiewcz) et par la nectrianine de Bra.

La *bactériothérapie*, en faveur au moment où fleurissaient les théories bactériennes du cancer, est à l'heure actuelle complètement abandonnée, les résultats favorables publiés par certains auteurs n'ont pas été confirmés par les expériences de contrôle, et semblent devoir se rapporter plutôt à des tumeurs secondairement infectées.

Nous citerons en terminant le procédé de *protéinothérapie* proposé récemment par A. Lumière, et qui n'est encore qu'une hypothèse de tentatives thérapeutiques. Il consisterait à sensibiliser le sujet cancéreux à l'aide d'une albumine étrangère quelconque, sensibilisation suivie de l'injection de la même albumine dans la tumeur pour « déterminer à ce niveau des phénomènes de floculation qui compromettront la vitalité des tissus néoformés et qui, peut-être, arrêteront le processus prolifératif ».

X

LE CANCER, DU POINT DE VUE SOCIAL

Les statistiques. La lutte anticancéreuse.

§ I. — LES STATISTIQUES

En matière de cancérologie, comme d'ailleurs pour toute autre branche médicale, une foule de renseignements ont été tirés de l'étude statistique. Cette méthode, bien que toute empirique, conserve néanmoins sa valeur si l'on sait juger et interpréter les faits comme il convient. En effet, si les recherches statistiques ont aujourd'hui perdu la plus grande partie de leur importance, en raison du développement des sciences biologiques, il n'en reste pas moins vrai que pour beaucoup d'affections, comme le cancer, dont la cause est encore inconnue, des renseignements utiles peuvent être tirés de l'étude statistique.

En France, on n'aime guère les statistiques et l'on en fait fort peu. A l'étranger, comme en Amérique, en Angleterre et en Allemagne, elles occupent une place importante dans les sciences médicales. Entre ces deux tendances extrêmes, il y a place pour un moyen terme ; aussi croyons-nous utile de consacrer un chapitre à l'étude des statistiques du cancer et à leur importance du point de vue social.

La première statistique importante sur le cancer date du XIX^{e} siècle, époque où dans tous les pays les notions d'hygiène sociale commencent à se préciser. Mais ces efforts échouèrent plus ou moins, par suite du désintéressement complet du corps médical. Puis les méthodes se précisent et l'on établit des statistiques mieux comprises. C'est alors que Bashford en Angleterre, de Bovis en France, Kolb, Korber, Behla en Allemagne donnent les directives générales à suivre dans les recherches statistiques. Enfin Rosenfeld (1911), à Vienne, et Hoffmann (1915), en Amérique, publient d'importantes monographies sur la question.

Règles générales et causes d'erreur des statistiques. — Le but d'une statistique est d'établir, par rapport au chiffre total des individus vivants, la fréquence du cancer en général, celle de ses formes en particulier, enfin les différentes conditions qui semblent jouer un rôle dans son éclosion.

La condition essentielle d'une bonne statistique est de reposer sur un *grand nombre*, sinon on est exposé à des erreurs grossières. Pour cela, il faut que les enquêtes s'adressent à toute la population d'un pays. Si elles sont partielles, régionales ou départementales, il est nécessaire de les renouveler plusieurs fois, tous les six mois, par exemple, pour ne réunir le total des chiffres qu'après quatre ou cinq ans. Les chiffres ainsi obtenus ont une certaine valeur puisqu'ils donnent un nombre absolu qui sera toujours comparable à ceux des statistiques antérieures ou postérieures faites

dans les mêmes ou dans d'autres conditions. Toutefois, pour obtenir une valeur immédiate, il faut tenir compte, dans la statistique, du chiffre global des personnes vivantes sur lesquelles a porté l'enquête; ce n'est qu'ainsi que l'on peut établir la proportion de cancers par rapport à un chiffre global de population donnée. Cette règle préconisée par Kolb a été critiquée par d'autres auteurs. Hirschberg a fait remarquer que les enfants, en particulier les nourrissons, troublent les résultats parce qu'ils sont très rarement affectés de tumeurs malignes et Teilhaber a proposé d'établir les tableaux suivant l'âge des sujets, c'est-à-dire de faire des classes par individus de même âge ; ces détails ont leur importance surtout dans les statistiques partielles.

Les statistiques du cancer ont pour base des documents provenant de différentes sources, qui sont d'ordre médical ou d'ordre administratif.

Les **statistiques administratives** sont difficilement utilisables. Elles reposent sur les chiffres fournis par les administrations hospitalières, les compagnies d'assurances, les caisses ouvrières, les prisons, les asiles, et comportent de nombreuses sources d'erreur. Les renseignements médicaux sont presque toujours insuffisants et de plus les résultats sont faussés du fait que les chiffres ne sont pas établis *nominativement*; ainsi un individu atteint de différentes maladies peut figurer dans plusieurs rubriques à la fois ou plusieurs fois dans la même. Les statistiques hospitalières varient encore suivant le nombre des hommes et des femmes, des adultes, des vieillards ou des enfants, que comporte tel ou tel hôpital, et suivant l'importance relative de ses services médicaux et chirurgicaux.

Les **statistiques médicales** puisent leurs renseignements à trois sources principales : statistiques par cause de mortalité, statistiques basées sur les autopsies et les observations cliniques, statistiques par enquêtes médicales de différents ordres.

Statistiques par cause de mortalité. — Elles n'ont qu'une valeur très relative, car elles reposent avant tout sur les certificats de décès, et l'on sait combien souvent ces certificats sont établis sans vérification précise. Néanmoins, elles peuvent fournir des renseignements sur l'âge, le sexe, les professions, la situation sociale, ainsi que sur le mode de vie et les conditions climatériques.

Les statistiques basées sur les autopsies comportent des chiffres extrêmement petits, en raison des obstacles que rencontre aujourd'hui encore dans la plupart des pays, la pratique des autopsies; aussi n'est-ce guère qu'à l'hôpital, c'est-à-dire sur les sujets des classes pauvres, que l'on peut recueillir des documents de cet ordre. Cette source de statistique est néanmoins précieuse ; elle donne des renseignements précis sur la fréquence du cancer comme cause de mort, sur l'existence des cancers latents et le nombre des erreurs de diagnostic. De plus, ce n'est que par des documents statistiques tirés des autopsies que l'on peut étudier la fréquence des métastases, la localisation et la malignité des différentes formes de cancers et leurs rapports avec d'autres maladies.

Les statistiques tirées des observations cliniques sont sujettes aux mêmes réserves que les précédentes. L'ensemble des investigations cliniques nous fournit des renseignements précieux sur l'apparition, l'évolution et les

Répartition des cancers suivant leur siège externe ou interne (Kolb).

CANCERS	HOMMES			FEMMES		
	Bavière.	Suisse.	Angleterre.	Bavière.	Suisse.	Angleterre.
Externes.	7,0	4,7	22,4	13,1	12,9	22,9
Accessibles	7,5	5,2	15,5	21,2	23,1	30,6
Non accessibles. . . .	85,4	90,1	62,2	65,7	63,8	46,5

symptômes du cancer, le rôle de l'hérédité, l'influence des professions, de l'alimentation, des états constitutionnels antérieurs, des maladies ou des intoxications concomitantes (alcool, tabac), sur le pronostic et les résultats thérapeutiques des différentes formes de cancer. A ces documents cliniques s'ajoutent, bien entendu, ceux qui sont fournis par la biopsie. Les statistiques chirurgicales nous donneront des renseignements sur le nombre des cancers opérables, sur leur curabilité et sur les récidives ; mais ces documents n'ont de valeur que s'ils reposent sur un très grand nombre de cas.

Il va sans dire que pour permettre d'établir de telles statistiques, il est nécessaire que les diagnostics soient dûment établis et appuyés sur tous les documents que possèdent à l'heure actuelle l'investigation clinique et les recherches de laboratoire.

Statistiques par enquêtes médicales. — Les statistiques basées sur l'enquête médicale dans les familles, par un procédé analogue à ce qui se fait dans la lutte contre la tuberculose, n'ont par elles-mêmes que peu de valeur, en raison des difficultés de ces enquêtes et surtout des renseignements erronés fournis habituellement par les malades ou leur entourage.

Il en est de même des données fournies par les caisses de secours ouvrières ainsi que celles qui sont recueillies dans les prisons. Rosenfeld a fait observer, par exemple, qu'un prisonnier devenant cancéreux est habituellement transféré dans un hôpital avant que l'affection soit diagnostiquée et disparaît ainsi des statistiques correspondantes, c'est ce qui a fait croire à tort à la rareté du cancer dans les prisons. Toutefois, quelques renseignements comme le rapport entre l'alimentation presque exclusivement végétarienne des détenus et le nombre des cancers du tube digestif peuvent avoir leur intérêt.

Dans les statistiques urbaines ou départementales se glissent des causes d'erreurs souvent impossibles à éviter, et dont la principale est le caractère particulièrement mobile et flottant de la population de toute grande ville.

La comparaison des statistiques de morbidité par cancer dans les villes et dans les campagnes n'est pas possible, car il faut tenir compte de ce que la mortalité en général est plus forte dans les villes, et que c'est dans les grands hôpitaux urbains que viennent se faire soigner et mourir les malades graves des campagnes avoisinantes.

Pour éviter ces erreurs, les statisticiens ont proposé de faire toujours mention, sur les feuilles de recensement, du lieu d'habitation du malade ou encore de son lieu de naissance. On a essayé aussi d'introduire dans les sta-

tistiques le lieu d'habitation fixe, trois ans avant l'apparition de la maladie, mais ce chiffre de trois ans est tout arbitraire puisque l'évolution et la durée générales du cancer varient entre 1 et 15 ans, sinon plus.

L'étude des statistiques peut servir encore à apprécier l'influence, la valeur et la fréquence d'une série de facteurs paraissant jouer un rôle comme cause favorisant ou déterminant le cancer : l'influence des races, des religions, des conditions sociales et alimentaires, etc... Mais les renseignements ainsi fournis n'ont abouti jusqu'ici qu'à des données très variables. Pour l'alimentation, il faudrait, pour un territoire donné, comparer les différences de morbidité cancéreuse avec le genre de vie, tenir compte de l'âge, des professions, des maladies intercurrentes, etc..., pour arriver à des résultats plus exacts. Ce serait là un travail considérable dont l'intérêt n'est guère justifié.

Nombres absolus et proportions de sujets morts de cancer, en France de 1906 à 1916.
(Statistiques officielles du Ministère de l'Intérieur).

ANNÉES	NOMBRES ABSOLUS			PROPORTIONS POUR 1000 HABITANTS		
	Villes de 5.000 habitants et au-dessus.	Communes de moins de 5.000 habitants.	France entière	Villes de 5.000 habitants et au-dessus.	Communes de moins de 5.000 habitants.	France entière.
1906	14.359	12.967	27.306	1,00	0,52	0,70
1907	14.384	14.900	29.284	0,99	0,60	0,75
1908	14.757	15.367	30.124	1,01	0,62	0,76
1909	14.907	15.758	30.645	1,01	0,63	0,77
1910	15.256	16.047	31.303	1,02	0,65	0,79
1911	15.897	15.871	31.768	1,04	0,65	0,80
1912	15.979	15.894	31.873	1,05	0,65	0,80
1913	16.429	16.405	32.834	1,08	0,67	0,85
1914	14.202	12.274	26.476	»	»	»
1915	15.971	10.596	24.567	»	»	»
1916	14.407	10.920	25.327	»	»	»

Pour les *maisons à cancer*, nous avons vu au chapitre de l'étiologie que les statistiques méritaient d'être revisées à cet égard, puisque toutes celles qui ont été faites dans des conditions rigoureuses (Bashford) avaient abouti à rejeter complètement cette notion.

Il en est de même pour les *cancers à deux* dont certaines statistiques avaient relevé la fréquence. Ainsi on a remarqué que si deux époux meurent de cancer, ce n'est pas dans la même année, mais à des intervalles éloignés, 5, 10 et même 20 ans ; or il est naturel de voir mourir de cancer deux individus placés dans des conditions communes de vie journalière et soumis aux mêmes facteurs occasionnels.

Pour l'*hérédité*, l'étude statistique minutieuse a démontré que chez l'homme rien ne permettait d'admettre une cause héréditaire directe du cancer. Nous nous sommes longuement étendus sur cette question, au cha

pitre de l'étiologie et au cours de l'étude expérimentale. Ajoutons ici que deux facteurs importants, dont on n'a pas tenu suffisamment compte en pathologie humaine, peuvent fausser les statistiques : la *longévité*, qui elle, peut être héréditaire, et peut expliquer la soi-disant hérédité néoplasique, et l'*influence des mêmes conditions extérieures* qui joue le même

Nombres et proportions des décès par cancer en France, par groupes de villes; de 1901-1916. (Statistiques officielles du Ministère de l'Intérieur.)

NOMBRES ABSOLUS

ANNÉES	I PARIS	II 100.001 à 551.000 hab.	III 50.001 à 100.000 hab.	IV 20.001 à 50.000 hab.	V 10.001 à 20.000 hab.	VI 5.000 à 10.000 hab.	TOTAUX I à III	TOTAUX IV à VI	TOTAL GÉNÉRAL
1901-1905	2.950	3.059	2.694	1.127	1.658	1.525	8.683	4.290	12.975
1906-1910	3.077	3.262	3.264	1.413	1.918	1.794	9.603	5.125	14.728
1911	3.205	3.409	3.684	1.416	2.257	1.926	10.298	5.599	15.897
1912	3.250	3.581	3.633	1.470	2.254	2.051	10.244	5.735	15.979
1913	3.212	3.475	3.854	1.439	2.410	2.059	10.541	5.888	16.429
1914	3.215	2.859	3.217	1.215	2.066	1.650	9.291	4.911	14.202
1915	3.527	2.756	3.475	1.204	1.814	1.595	9.558	4.413	13.971
1916	3.554	2.958	3.555	1.215	1.903	1.242	10.047	4.360	14.407

PROPORTIONS POUR 1.000 HABITANTS

ANNÉES	I PARIS	II 100.001 à 551.000 hab.	III 50.001 à 100.000 hab.	IV 20.001 à 50.000 hab.	V 10.001 à 20.000 hab.	VI 5.000 à 10.000 hab.	TOTAUX I à III	TOTAUX VI à VI	TOTAL GÉNÉRAL
1901-1905	1,09	1,15	0,98	0,86	0,81	0,63	1,07	0,74	0,93
1906-1910	1,11	1,17	1,12	0,99	0,88	0,71	1,15	0,83	1,01
1911	1,12	1,17	1,12	1,05	0,98	0,75	1,14	0,90	1,04
1912	1,13	1,17	1,10	1,09	0,97	0,79	1,13	0,92	1,05
1913	1,12	1,20	1,17	1,07	1,05	0,79	1,17	0,95	1,08
1914	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1915	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1916	»	»	»	»	»	»	»	»	»

rôle que pour les cancers à deux. Ainsi les cas classiques et cités partout d'hérédité cancéreuse restent des exceptions : tel celui publié par Broca, où sur 26 enfants âgés de plus de 30 ans, nés d'une femme morte de cancer du sein, 15 moururent de cancer, dont dix du sein; ou encore celui de la famille des Bonaparte où Napoléon, son père, un de ses frères et deux de ses sœurs sont morts de cancer de l'estomac.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Documents fournis par les statistiques. — Voyons maintenant quels sont les faits qui résultent des enquêtes statistiques poursuivies dans les différents pays, et qui, après les réserves que nous avons faites, conservent néanmoins une certaine valeur documentaire.

La mortalité par cancer. — R. Williams a réuni les données sur la mortalité par cancer en Angleterre, de 1840 à 1905. Dans ce tableau on trouve une augmentation du chiffre de la population qui passe de 15 millions à 34 millions d'habitants et une augmentation plus considérable (de 6 à 7 fois)

Morbidité cancéreuse au Danemark (1er avril 1908) dans les villes et les campagnes (les petits chiffres indiquent les sarcomes). (Fibiger.)

AGE	HOMMES				FEMMES			
	Villes.	Campagne.	Domicile inconnu.	Villes et campagnes réunies.	Villes.	Campagne.	Domicile inconnu.	Villes et campagnes réunies.
Au-dessous de 5 ans.	1^{1}	2^{1}	—	3^{2}	1^{1}	—	—	1^{1}
De 5 à 9 ans. . .	—	—	—	—	—	—	—	—
— 10 à 14 — . . .	1^{1}	—	—	1^{1}	—	1^{1}	—	1^{1}
— 15 à 19 — . . .	—	4^{4}	—	4^{4}	1	1^{1}	—	2^{1}
— 20 à 24 — . . .	—	4^{2}	—	4^{2}	1	3^{1}	—	4^{1}
— 25 à 29 — . . .	2	3^{2}	—	5^{2}	4	3	—	7
— 30 à 34 — . . .	7^{2}	4^{1}	—	11^{3}	9	7^{1}	—	16^{1}
— 35 à 39 — . . .	5^{1}	3^{3}	—	8^{4}	26	11	—	37
— 40 à 44 — . . .	6	6	—	12	34^{1}	30^{6}	1^{1}	65^{8}
— 45 à 49 — . . .	16^{2}	21^{5}	—	37^{7}	50^{2}	37	—	87^{2}
— 50 à 54 — . . .	21^{3}	25	—	46^{3}	41^{2}	49^{2}	—	90^{4}
— 55 à 59 — . . .	16^{2}	34^{2}	1	51^{4}	30^{1}	42^{3}	—	72^{4}
— 60 à 64 — . . .	23	47^{1}	—	70^{1}	45^{1}	41^{2}	—	86^{3}
— 65 à 69 — . . .	25^{1}	58^{1}	—	83^{2}	35	26^{1}	—	61^{1}
— 70 à 74 — . . .	18^{2}	27^{2}	—	45^{4}	38^{1}	33^{1}	—	71^{2}
— 75 à 79 — . . .	14^{1}	14	—	28^{1}	19	20	—	39
— 80 à 84 — . . .	5	14	—	19	12	13	—	25
Au-dessus de 85 ans.	3	3	—	6	12^{1}	7^{2}	—	19^{3}
Age inconnu	4^{1}	5	—	9^{1}	7	3	—	10
TOTAL	167^{17}	274^{24}	1	442^{41}	365^{10}	327^{21}	1^{1}	695^{32}

du nombre de cancers; 1,7 pour 100 à 8,8 pour 100 pour les vivants, et 0,7 à 5,8 pour 100 pour les cas de morts.

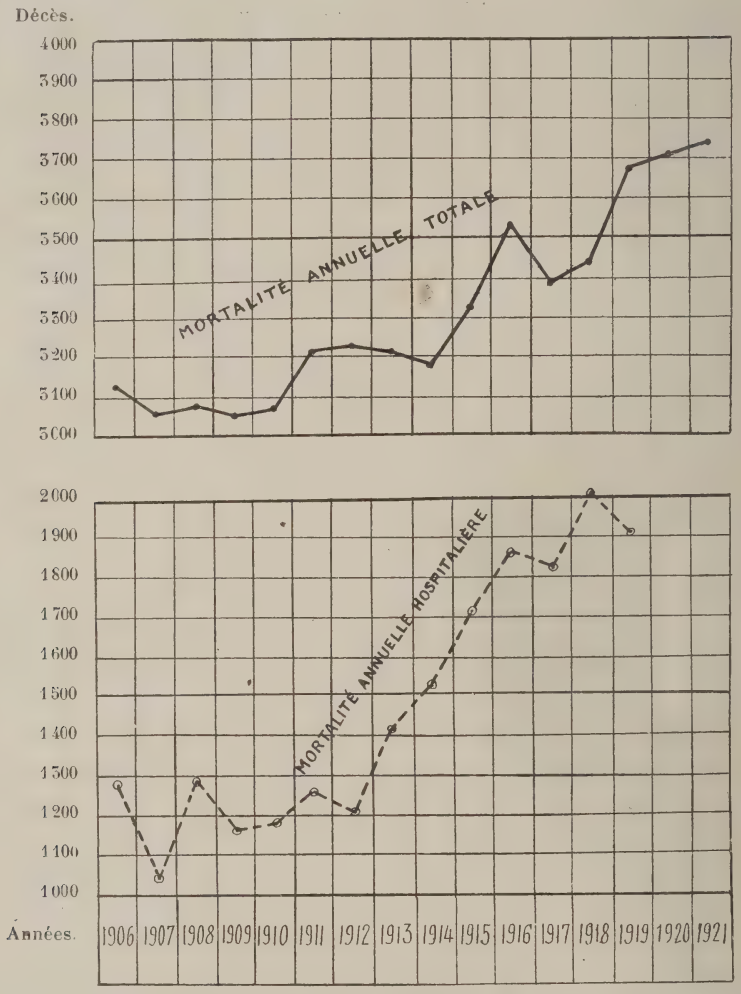
R. Bowis a publié en 1902 en France des statistiques très complètes d'où il ressort que les cancers externes sont stationnaires ou même en diminution, alors que les cancers internes, viscéraux, sont en notable augmentation; ceci trouve son explication dans ce que les interventions chirurgicales devenues plus nombreuses ont notablement diminué la mortalité par cancers externes, plus faciles à diagnostiquer et à traiter.

Les statistiques nous montrent une augmentation évidente du nombre de cancers dans tous les pays; mais celle-ci est-elle réelle ou simplement apparente? La majorité des auteurs se range à la deuxième opinion en raison de certaines considérations qui prouvent qu'on ne peut attribuer aux statistiques de valeur absolue.

Mortalité du cancer en France de 1887 à 1916. (Statistiques officielles du Ministère de l'Intérieur.) A remarquer la différence entre les variations des nombres absolus et celles des chiffres proportionnels.

ANNÉES	NOMBRES ABSOLUS					TOTAUX	Pour 10.000 naissances. —	PROPORTIONS POUR 10.000 INDIVIDUS DE CHAQUE GROUPE D'AGES				Pour 10.000 habitants. —
	0 à 1 an.	1 à 19 ans.	20 à 39 ans.	40 à 59 ans.	60 ans et au-dessus		0 à 1 an.	0 à 1 an.	1 à 19 ans.	20 à 39 ans.	40 à 59 ans.	60 ans et au-dessus	TOTAUX
DÉCÈS PAR TUMEURS (ANNÉES 1887-1892)													
1887	22	89	590	2.450	2.288	5.349	1,3	»	0,4	2,4	16,9	39,7	8,5
1888	14	85	587	2.421	2.586	5.693	0,8	»	0,4	2,3	16,5	44,5	8,8
1889	11	76	556	2.457	2.666	5.766	0,6	»	0,4	2,2	16,6	45,6	8,8
1890	13	83	577	2.648	3.042	6.363	0,8	»	0,4	2,2	17,7	51,6	9,6
1887-1890 (4 ans).	15	83	577	2.494	2.645	5.815	0,9	»	0,4	2,3	16,9	45,4	8,9
1891	21	95	602	2.948	3.144	6.810	1,2	»	0,4	2,2	18,9	50,9	9,8
1892	35	87	676	2.901	2.038	6.737	2,1	»	0,4	2,5	18,4	48,7	9,6
DÉCÈS PAR CANCER ET AUTRES TUMEURS (ANNÉES 1893-1900)													
1893	13	81	699	3.083	3.288	7.164	0,7	»	0,4	2,6	19,3	52,3	10,1
1894	8	55	697	3.289	3.359	7.408	0,4	»	0,2	2,5	20,4	52,9	10,4
1895	7	64	670	3.186	3.539	7.466	0,4	»	0,2	2,4	19,6	55,3	10,4
1893-1895 (3 ans).	9	67	689	3.186	3.395	7.346	1.0	»	0,3	2,5	19,8	53.5	10,3
1896	12	55	698	3.284	3.755	7.784	0,7	»	0,2	2,5	19,8	57,5	10,6
1897	7	80	668	3.443	3.803	8.001	0,4	»	0,4	2,3	20.6	58,0	10,8
1898	7	69	698	3 465	3.844	8.083	0,4	»	0,3	2,4	20,5	58,2	10,8
1899	9	61	752	3 600	3.984	8.406	0,5	»	0,3	2,6	21.1	59,8	11,1
1900	10	68	744	3.701	3.990	8 513	0,6	»	0,3	2,5	21,5	59,4	11,2
1896-1900	9	67	712	3.498	3.871	8.157	0,5	»	0,3	2,5	20,7	58,6	10,9
DÉCÈS PAR CANCER ET AUTRES TUMEURS (ANNÉES 1901-1916)													
1901	6	74	656	3.486	4.055	8.257	0,3	»	0,3	2,2	19,2	57,3	10,3
1902	13	53	635	3.554	4.120	8.375	0,7	»	0,2	2,1	19,4	57,7	10,3
1903	7	59	617	3.590	4.347	8.620	0,4	»	0,2	2,0	19,4	60,3	10,6
1904	12	47	617	3.714	4.600	8.990	0,7	»	0,2	2,0	19,9	63,2	11,0
1905	7	63	651	3 783	4.671	9.175	0,4	»	0,4	2,1	20,1	63,7	11,2
1901-1905	9	59	651	3.625	4.559	8.685	0,5	»	0,2	2,0	19,6	60,5	10,7
1906	6	64	641	3.991	4.855	9.557	0,3	0,3	0,2	2,0	20,9	65,0	11,5
1907	4	57	595	4.051	4.774	9.481	0,2	0,2	0,2	1,8	21,0	63,4	11,3
1908	3	41	572	4.105	4.871	9.592	0,1	0,1	0,2	1,7	21.0	64,0	11.3
1909	5	48	655	3.982	4.965	9.655	0.5	0,5	0,2	1,9	20,1	64,5	11,2
1910	4	68	616	4.041	5.045	9.774	0,2	0,2	0,3	1,8	20.2	64,9	11,2
1906-1910	4	56	612	4.054	4.897	9.605	0,2	0,2	0,2	1,9	20,6	64,3	11,3
1911	7	57	654	4 247	5.353	10 298	0,4	0,4	0,2	1,8	20,4	66,2	11,4
1912	3	50	622	4.250	5.319	10.244	0,1	0,1	0,2	1,8	20,5	65,8	11,3
1913	2	45	660	4.252	5.582	10 541	0,1	0,1	0,1	1,9	20,5	69,0	11,7
1914	4	39	580	3.897	4.771	9.291	0,2	»	»	»	»	»	»
1915	4	39	588	3.945	4.982	9.558	0,4	»	»	»	»	»	»
1911-1915	4	46	617	4.118	5 201	9.986	0,2	»	»	»	»	»	»
1916	6	45	621	4.239	5.138	10.047	0,6	»	»	»	»	»	»

L'augmentation de la population notée dans la plupart des pays vient expliquer en partie l'augmentation du nombre absolu des cas de cancer. Ainsi Fabre, dans sa thèse, a montré qu'à Lyon, la proportion était restée la même pendant toute la progression du chiffre de la population depuis



Graphiques montrant l'augmentation de la mortalité par cancer à Paris, de 1906-1921. (Statistique officielle due à l'obligeance de M. Thierry.)

Le chiffre global pour Paris contient les décès des parisiens dans les hôpitaux;
Les décès dans les hôpitaux concernent les parisiens morts à l'hôpital; il en est défalqué les habitants de la banlieue qui viennent mourir dans les hôpitaux de Paris;
La statistique municipale n'a pas terminé le dépouillement des chiffres permettant d'établir les décès dans les hôpitaux en 1920 et 1921.

1870 jusqu'à 1891. D'autres statistiques, au contraire, prouvent que le cancer augmente proportionnellement plus vite que le chiffre total des habitants d'un pays (voir graphique ci-dessus).

Il faut tenir compte aussi du fait que l'attention du corps médical a été plus particulièrement attirée du côté du cancer depuis une cinquantaine

d'années et que c'est justement depuis cette époque que l'on note une réelle ascension de la mortalité par cancer. Dans les rapports annuels du *Registrar-General* anglais, dont le premier parut en 1838, le pourcentage des

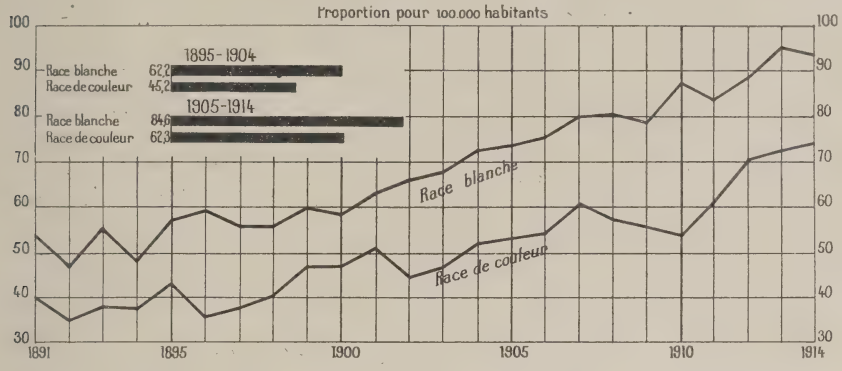


Tableau comparatif de la mortalité cancéreuse suivant les races (1891-1914), dans 8 villes du Sud des États-Unis. (Hoffman.)

cas de mort par cancer sur un million d'habitants subit une proportion croissante et passe de 1,66 p. 100 en 1838 à 1,81 en 1840, à 1,86 en 1842. Le pourcentage des cas de mort passe, de 1850-1860, de 2,5 pour 100 à 5,9 pour 100 sur le nombre total des morts, ou de 3,9 à 4,5 sur le nombre

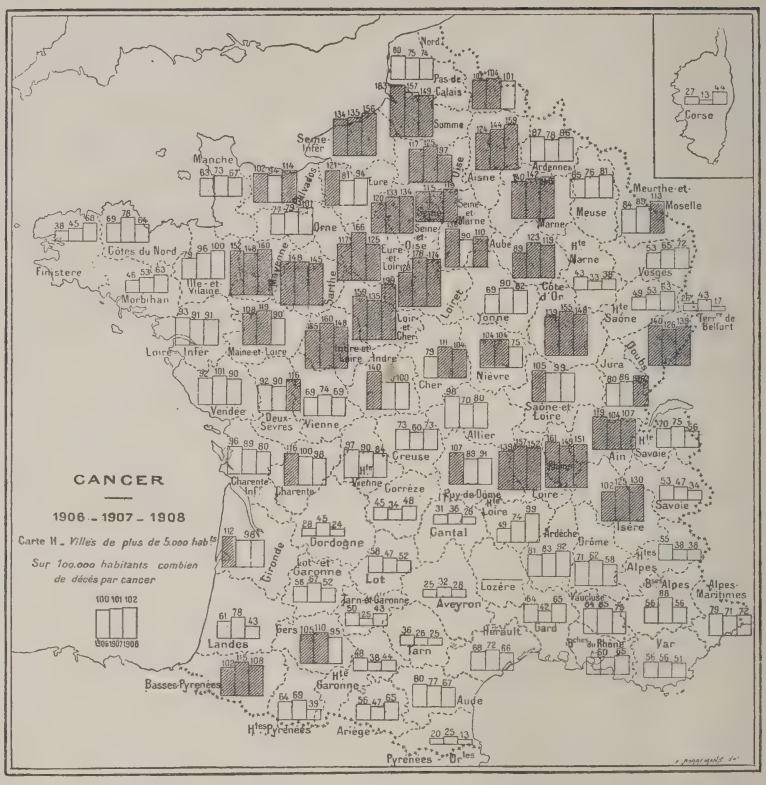
Proportion des décès par cancer par rapport au total général des décès en France de 1906 à 1916. (Statistiques officielles.)

GROUPES D'AGES OU CAUSES	N° des rubriques de 1910.	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916
		NOMBRES ABSOLUS										
Cancer. . . .	16	27.396	29.284	30.124	30.645	31.303	31.768	31.873	32.834	26.476	24.367	25.327
Total général des décès. .	»	778.400	793.467	744.694	755.442	704.770	775.088	692.768	702.746	693.479	632 661	592.292
		PROPORTIONS POUR 100 DÉCÈS										
Cancer. . . .	16	3,51	3,69	4,05	4,06	4,41	4,10	4,60	4,67	3,82	3,85	4,27
Total général des décès. .	»	86,75	91,92	93,10	93,60	93,58	93,65	94,17	94,47	92,91	93,18	93,78

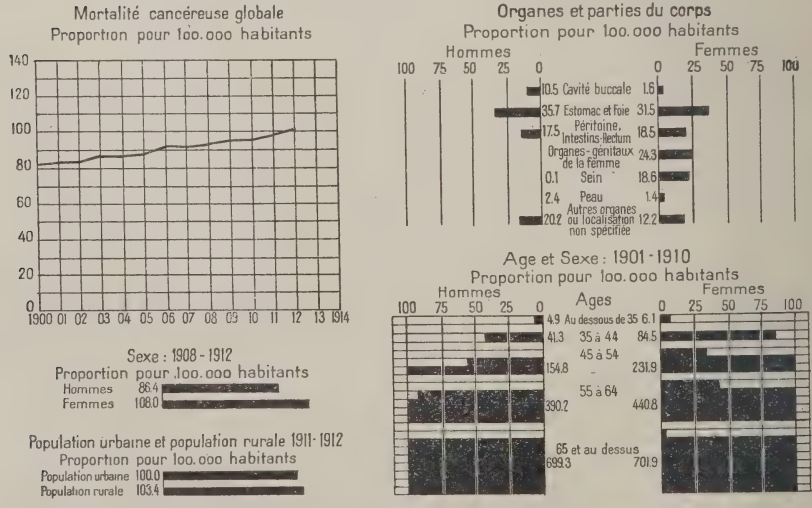
des vivants. De 1880 à 1890, l'accroissement devient encore plus frappant et l'on trouve des chiffres doublés ou triplés; 19 000 en 1858, 72 000 en 1885.

Le perfectionnement des méthodes d'investigation clinique et de laboratoire, permet de découvrir aujourd'hui des cancers qui autrefois passaient inaperçus et ceci explique sans doute en partie l'augmentation des cas de cancer portés sur les statistiques.

D'autres causes enfin viennent encore expliquer l'augmentation du cancer :

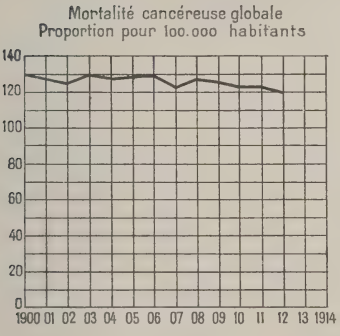


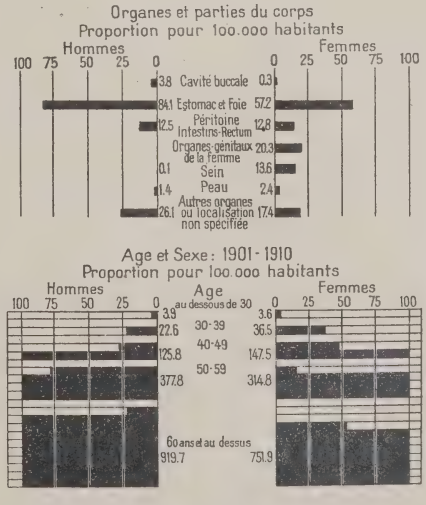
Décès par cancer de 1906-1908, en France; villes de plus de 5000 habitants (d'après Bertillon).



Mortalité cancéreuse. — Angleterre et Pays de Galles (d'après Hoffman).

Décès par cancer en France dans les villes et les campagnes (d'après Bertillon).

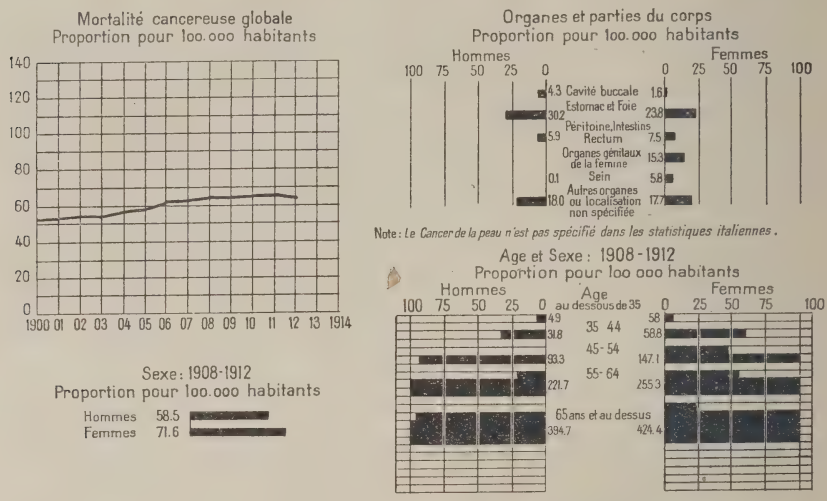




Mortalité cancéreuse en Suisse (d'après Hoffman).

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

ce sont l'extension générale des moyens d'assistance publique, la multiplicité des consultations externes publiques, l'enseignement des médecins et



Mortalité cancéreuse en Italie (d'après Hoffman).

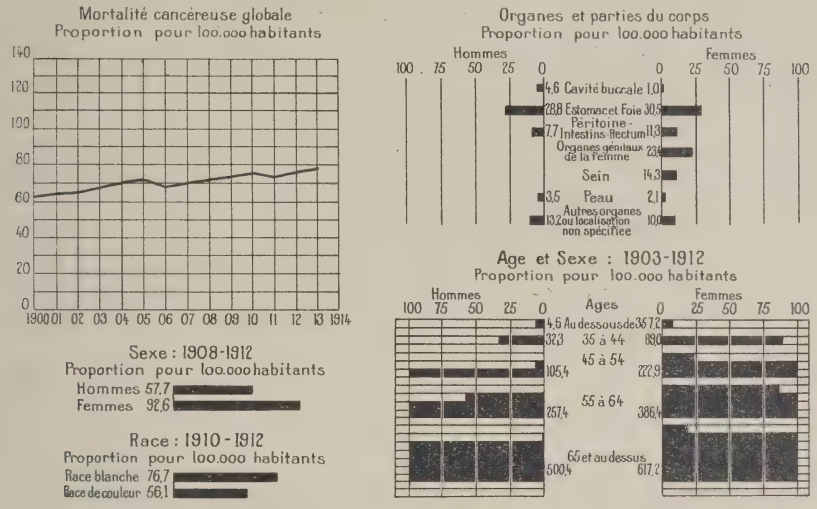
du grand public, enfin et surtout l'abaissement général de la mortalité résultant des progrès apportés, en matière d'hygiène et de prophylaxie générale, dans les pays civilisés.

Mortalité comparative des décès par cancer pour 1000 habitants dans différents pays d'Europe, de 1906 à 1913.
(Statistiques officielles du Ministère de l'Intérieur).
Cancer et autres tumeurs malignes.

ANNÉES	FRANCE	ALLEMAGNE	ANGLETERRE	BELGIQUE	ESPAGNE	ITALIE	SUISSE	PAYS-BAS
			PROPORTIONS POUR 1.000 HABITANTS					
1906	0,70	0,81	?	0,58	0 46	0,61	?	?
1907	0,75	0,83	0,91	0,60	0,45	0,61	1,25	?
1908	0,76	0,84	0,92	0,64	0,50	0,64	1,31	1,02
1909	0,77	0,85	0,95	0,64	0,50	0,63	1,27	1,02
1910	0,79	0,88	0,97	0,63	0,50	0,65	1,23	1,06
1911	0,80	0,88	0,99	0,69	0,53	0,67	1,24	1,08
1912	0,80	?	1 02	?	0,55	0,65	1,28	1,09
1913	0,85	?	1,05	?	0,56	?	?	1,10
1914	?	?	?	?	?	?	?	?
1915	?	?	?	?	?	?	?	?
1916	?	?	?	?	?	?	?	?

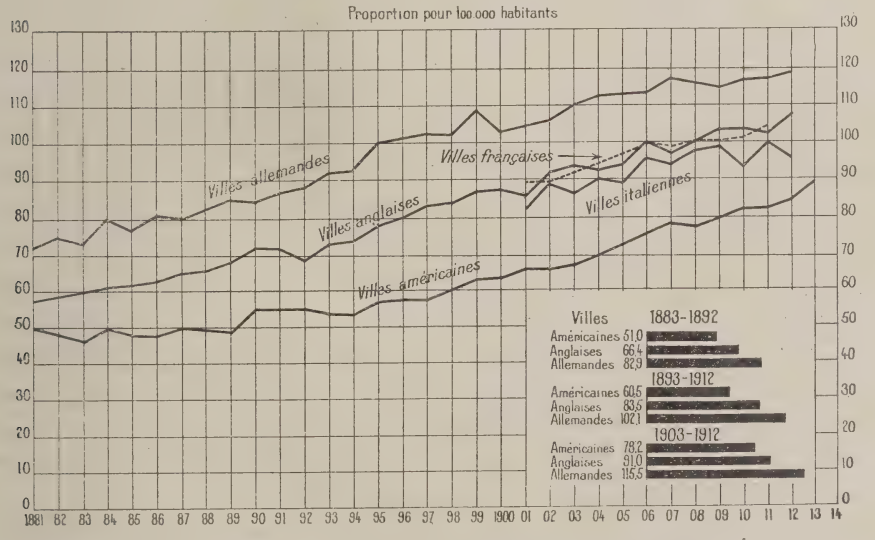
Malgré ces correctifs, certaines statistiques comme celle que nous avons rapportée plus haut, relative à la morbidité cancéreuse à Paris, dans ces toutes dernières années, montrent que l'augmentation des décès par cancer est trop prononcée pour n'être pas réelle.

Statistiques concernant l'âge et le sexe. — En parcourant quelques tableaux concernant la fréquence du cancer suivant l'*âge*, on voit qu'il est



Mortalité cancéreuse aux États-Unis (d'après Hoffman).

avant tout une maladie de l'âge adulte, c'est-à-dire de la deuxième moitié de la vie et non de la vieillesse comme on le dit encore trop souvent. Le



Graphique comparatif de la mortalité cancéreuse dans les villes des États-Unis, et dans les villes anglaises, françaises, allemandes et italiennes (1881-1914) (Hoffman).

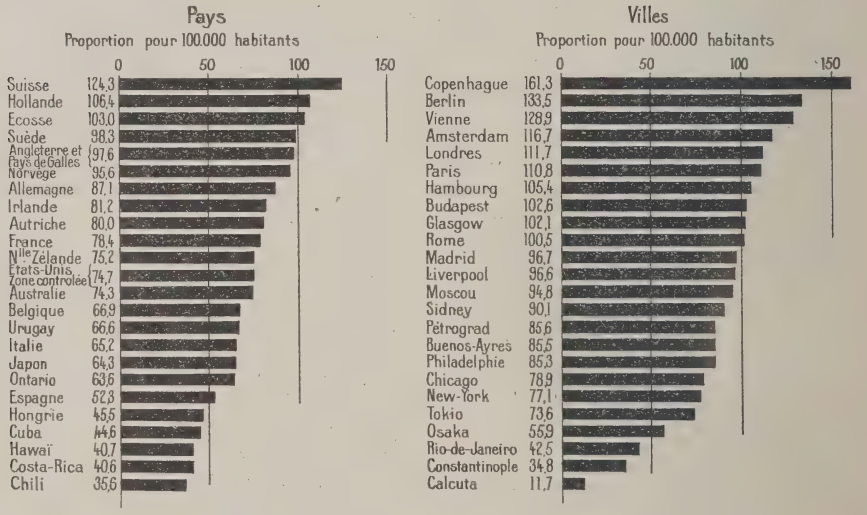
cancer est relativement rare dans les hospices de vieillards, ainsi qu'il ressort d'une statistique récente faite par Roussy et Leroux à l'hospice Paul Brousse (55 cancers sur 400 autopsies de sujets agés de 60 ans et au-dessus). Ce qui

fausse les chiffres c'est que le pourcentage chez le vieillard repose sur une population naturellement beaucoup moindre que chez les adultes.

Les tableaux relatifs à la distribution du cancer suivant le *sexe* montrent que, conformément aux notions établies par les anciennes statistiques, le cancer paraît moins fréquent chez l'homme que chez la femme; celle-ci faisant surtout des cancers externes (utérus, sein), l'homme, au contraire, des cancers du tube digestif.

Quant à la forme et aux variétés de cancer, ainsi qu'à leur localisation suivant l'âge, les documents fournis par les statistiques sont relativement rares et donnent peu de renseignements.

Statistiques suivant les professions et les conditions sociales. — Les tableaux statistiques concernant les professions et les situations sociales,



Statistique internationale de la mortalité cancéreuse (1908-1912) (d'après Hoffman).

mettent en valeur quelques faits intéressants. D'une façon générale, les professions peuvent être divisées en trois catégories : celles à mortalité cancéreuse forte, celles à mortalité cancéreuse variable suivant l'âge, et celles à mortalité cancéreuse faible. Les causes qui conditionnent ces différences sont multiples et dépendent de la profession elle-même qui expose plus ou moins aux traumatismes, aux irritations chroniques, etc.

Aussi rien d'étonnant à ce que les premières notions statistiques établies à ce sujet aient abouti à des vues les plus fantaisistes. C'est ainsi que Vesal, Forest et d'autres auteurs considéraient le cancer comme particulièrement fréquent chez les femmes vierges, en particulier chez les nonnes, que Corput prétendait que les trappistes et les autres ordres congréganistes dont le régime et les règles d'hygiène sont extrêmement sévères, ne faisaient presque jamais de cancer.

Hannover établit le premier une bonne statistique à cet égard. Il réunit

tous les cancereux de Copenhague, de 1843 à 1847, en les répartissant en deux groupes.

Dans le premier, comprenant les artisans, il note sur une mortalité de 60 pour 1000 une morbidité cancéreuse de 6 pour 1000; dans le second groupe comprenant les médecins, les étudiants, les domestiques, sur une mortalité de 56 pour 1000, une morbidité cancéreuse de 9 pour 1000.

Les rapports très complets du *Registrar-General* anglais ont permis à Braithwaite d'établir une statistique dans laquelle il a pu tenir compte de l'influence du régime alimentaire. Les professions sont divisées en deux groupes : les oisifs (gens riches, invalides, vieillards, malades chroniques, etc...,) et les travailleurs.

Braithwaite a cherché à expliquer ces variations de fréquence, suivant les

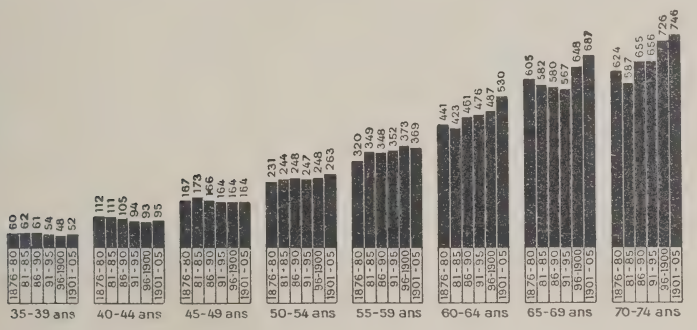


Diagramme indiquant l'âge auquel le cancer a augmenté de fréquence à Paris (d'après Bertillon, 1911).

professions, par les différences de régime, mais il n'est arrivé qu'à des résultats sans valeur qui ne méritent pas d'être retenus.

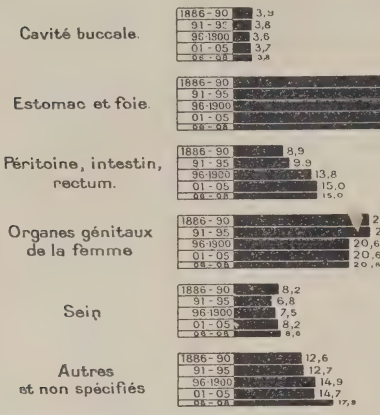
Berner, divisant la population mâle de Christiania en trois groupes, les classes supérieures (fonctionnaires, officiers, commerçants), les classes moyennes (employés, soldats, aubergistes) et les classes ouvrières, trouve, proportionnellement à une mortalité générale maxima dans la classe III et minima dans la classe II, une morbidité cancéreuse maxima dans la classe I et minima dans la classe II. Mais Geirsvold a montré que la classe I se composait surtout de fonctionnaires et d'officiers supérieurs qui ont atteint un certain âge (en moyenne 57 ans et demi) ce qui vient infirmer les résultats de Berner.

Dans la statistique américaine de Mac-Connell (1918) on voit que les chiffres concernant les ouvriers non agricoles sont beaucoup plus élevés que dans les statistiques anglaises et norvégiennes; on y relève également un chiffre important pour les prêtres qui, dans les autres statistiques, sont rangés dans la dernière catégorie.

Behla qui a étudié la mortalité cancéreuse en Bavière a groupé la population en différentes catégories professionnelles, dont l'ordre varie suivant des considérations secondaires (âge, région, alimentation, etc.).

De ces diverses statistiques se dégagent quelques données relatives à l'in-

fluence des professions sur le développement du cancer, données que nous avons retenues déjà au chapitre de l'étiologie et que nous ne ferons que rappeler ici brièvement :



Mortalité par cancer, classée par organes, à Paris (d'après Bertillon).

Le cancer, dans les statistiques globales d'un pays, semble plus fréquent dans les classes sociales aisées que dans les classes pauvres, tandis que les statistiques municipales comme celle de la ville de Paris nous montrent un pourcentage beaucoup plus élevé dans les quartiers pauvres où interviennent toutes les conditions de misère physiologique et de mauvaise hygiène, telles que les taudis, l'alcoolisme, etc.

Parmi les populations ouvrières, il est des professions qui prédisposent au cancer, aussi le rencontre-t-on particulièrement chez les goudronneurs,

Tableau des cancers observés à l'Hopital Tenon de 1901 à 1906, classés par âge moyen, sexe et organes (d'après Jeanselme et Barré).

Organes.	Age moyen.	Hommes.	Femmes.	Organes.	Age moyen.	Hommes.	Femmes.
Utérus	48	—	409	Bassin	20	1	5
Estomac	57	176	120	Verge	57	5	»
Sein	54	2	151	Thyroïde	60	1	2
Foie	54	40	39	Peau	46	2	1
Intestin	61	23	38	Amygdales	47	3	»
Rectum et anus	53	34	26	Médiastin	61	1	2
Langue	55	53	1	Thorax	55	2	1
Foie	61	29	21	Testicules	45	3	»
OEsophage	60	30	5	Maxillaire inférieur	50	1	1
Larynx	54	18	1	Prostate	64	2	»
Ovaire	49	»	19	Maxillaire supérieur	39	»	2
Abdomen	60	5	8	Rate	27	1	»
Péritoine	49	3	10	Mésentère	71	»	1
Pharynx	58	11	2	Gaines d'avant-bras	24	»	1
Pancréas	57	5	5	Parotide	58	1	»
Membre inférieur	41	5	4	Rachis	48	»	1
Rein	55	4	5	Cervelet	66	1	»
Poumon	54	6	3	Vessie	61	1	»
Cou	48	3	4	Crâne	84	»	1
Vagin	52	»	7				
Membre supérieur	49	3	3				

les paraffineurs, les souffleurs de verre, les ouvriers du textile; en somme dans les métiers où les ouvriers sont en contact avec des agents chimiques dont le rôle cancérigène vient d'être mis en valeur par l'expérimentation.

Pour le charbon, il est intéressant de remarquer que si le cancer est fréquent chez les ramoneurs, il est au contraire exceptionnel chez les mineurs

Mortalité cancéreuse au Danemark (1er avril 1908), classée par organes avec et sans le cancer de l'utérus et du sein chez la femme (d'après Fibiger).

<table>
<tr><th rowspan="2">HOMMES</th><th colspan="2">FEMMES</th></tr>
<tr><th>1. Tous les cas.</th><th>2. Tous les cas, moins ceux de l'utérus et du sein.</th></tr>
<tr><td>Cancer de l'estomac.</td><td>Cancer de l'estomac.</td><td rowspan="2">Cancer de l'estomac.</td></tr>
<tr><td>Du sein.</td><td rowspan="3">Du sein.</td></tr>
<tr><td>De l'intestin (avec rectum et anus).</td><td rowspan="2">De l'intestin (avec rectum et anus).</td></tr>
<tr><td>De la peau.</td><td rowspan="3">De l'utérus.</td></tr>
<tr><td>De la lèvre inférieure.</td><td rowspan="2">De la peau.</td></tr>
<tr><td>De l'œsophage.</td><td>De la lèvre inférieure.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Des autres organes.</td><td>De l'œsophage.</td><td rowspan="2">Des autres organes.</td></tr>
<tr><td>Des autres organes.</td></tr>
</table>

de houille, ce qui a fait supposer que le carbone pur, comme celui des cheminées, a une action spéciale qu'il perd par les modifications subies au contact de l'air.

Notons encore que les professions libérales, comme celles qui sont exercées par les médecins, les avocats, les professeurs, les prêtres, ainsi que les

gens de maison, qui atteignent habituellement un âge assez avancé, payent un lourd tribut au cancer.

Enfin les statistiques ne nous renseignent guère jusqu'ici sur l'influence

Répartition comparative du cancer suivant les organes et le sexe (Kolb)

ORGANES	BAVIÈRE	SUISSE	ANGLETERRE	HONGRIE	ITALIE	ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE	SUÈDE
Hommes :							
Lèvre, Langue, Bouche, Glandes saliv.	1,9	2,3	9,8	6,8	13,0	9,5	9,3
Œsophage	4,7	12,8	6,3	2,9		?	4,6
TOTAL	6,6	15,1	16,1	9,7		—	13,9
Estomac, Foie, Pancréas	65,4	65,5	36,7	65,5		57,6	61,5
Intestin	5,7	3,6	7,3	6,7	71,5	?	9,4
Rectum	5,7	2,6	10,2	2,2		5,5	
Autres organes digestifs	0,4	2,4	0,2	—		—	—
TOTAL	77,2	74,1	54,4	74,4		9,2	9,2
Péritoine, Abdomen, Mésentère	2,1	1,4	2,5	0,2		—	—
Femmes :							
Lèvre, Langue, Bouche, Glandes saliv.	0,7	0,4	1,2	0,7	3,9	1,7	—
Œsophage	1,3	2,7	1,5	0,4		?	2,1
TOTAL	2,0	3,1	2,7	1,1		—	4,3
Estomac, Foie, Pancréas	48,8	50,1	28,7	45,4		37,1	34,2
Intestin	4,9	3,9	6,8	6,4	49,5	?	7,8
Rectum	2,9	2,1	5,9	1,5		3,5	
Autres organes digestifs	0,9	0,1	0,2	0,1		—	—
TOTAL	57,5	56,2	41,6	53,4		—	—
Péritoine, Abdomen, Mésentère	5,1	3,1	3,6	0,5		7,7	—
Organes génitaux féminins (Utérus, Vagin, Ovaires)	19,5	22,7	24,9	33,1	29,4	29,3	21,4
Sein	8,1	10,0	16,6	6 6	10,8	15,8	23,9
TOTAL	27,6	32,7	41,5	39,7	40,2	45,1	45,3

des professions chez la femme, et l'on ne possède que fort peu de documents à cet égard. Il est certain que le mouvement féministe moderne, intensifié par la guerre, incitera à des recherches dans ce sens, en vue d'apporter des documents utiles à la prophylaxie et à l'hygiène industrielle de la femme.

§ 2. — LA LUTTE SOCIALE CONTRE LE CANCER

Le problème du cancer n'est plus aujourd'hui limité au domaine scientifique; la fréquence et la gravité de la maladie, l'importance de la mortalité cancéreuse qui ressort des statistiques que nous avons citées mettent bien en évidence le côté social de la question. Aussi peut-on dire aujourd'hui, qu'avec la tuberculose, la syphilis, l'alcoolisme, le cancer doit être considéré comme l'un des grands fléaux sociaux de l'humanité. Aussi a-t-on entrepris dans le monde entier la lutte contre le cancer. C'est ce sujet

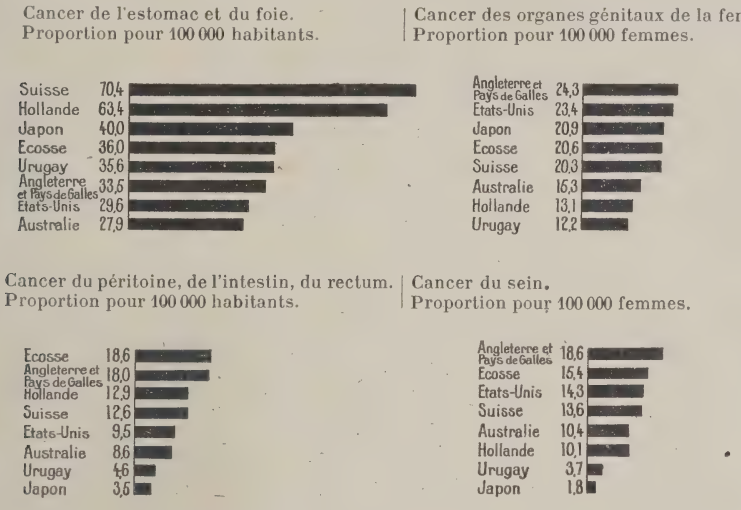


Tableau de la mortalité cancéreuse suivant les organes, 1908-1912 (Hoffman).

que nous voudrions exposer ici avec quelques détails, car il ne figure pas encore dans nos traités classiques.

Après un rapide coup d'œil historique pour lequel nous ferons de larges emprunts à l'excellente monographie de Ledoux-Lebard, nous montrerons quel est à l'heure actuelle l'état de la question soit en France, soit dans les pays étrangers, ceci à l'appui de documents personnels que nous avons pu recueillir à l'occasion de récents voyages aux États-Unis et en Angleterre (Roussy). Nous terminerons par l'exposé des desiderata auxquels devra répondre à l'heure actuelle la lutte anti-cancéreuse.

Historique.

Ce n'est guère qu'à partir du XVIII[e] siècle que se dessinent nettement les efforts coordonnés tendant à jeter les premières bases de la lutte anti-cancéreuse. Les Académies de Médecine et de Chirurgie étudient la question du cancer; l'Académie des belles-lettres et des arts de Lyon propose comme sujet de concours pour un prix « Les recherches sur les causes du vice cancéreux qui conduisent à déterminer sa nature, ses effets et les meilleurs

moyens de le combattre ». Peyrilhe remporta le prix dans un mémoire intitulé « *Dissertatio academica de cancero* », qui peut être considéré comme le point de départ des recherches expérimentales sur le cancer.

A peu près à la même époque, J. Godinot, chanoine de la Cathédrale de Reims, laissa par testament une somme de 25 000 livres à la ville pour la

Influence des professions sur la mortalité par cancer; proportion sur 1000 décès (Angleterre de 1881-1890) (d'après Tatham).

Ramoneurs	156	Hôteliers	53
Brasseurs	70	Dockers	51
Aubergistes	70	Ouvriers en tabac	51
Garçons de café	65	Cordonniers	50
Employés de commerce	63	Marchands de tissus	49
Ouvriers malteurs	61	Concierges	48
Juristes	60	Journaliers	48
Marins	60	Pêcheurs	46
Ouvriers du gaz	59	Ferblantiers	45
Cochers	58	Médecins	43
Mécaniciens	58	Marchands de poisson	42
Bouchers	57	Mineurs (charbon)	36
Porteurs de charbon	56	Agriculteurs	36
Ouvriers en plomb	53	Epiciers	34

fondation d'un hôpital réservé aux cancéreux. Il faut se rappeler qu'à cette époque régnait la doctrine de la contagiosité du cancer, à ce point qu'à Reims l'accès de l'Hôtel-Dieu était interdit aux cancéreux. Le nouvel hôpital comprenait douze lits, exclusivement réservés aux cancéreux. Ouvert en 1740,

Tableau de la mortalité cancéreuse suivant les différentes professions, aux Etats-Unis, proportion sur 100.000 habitants (Mc Connell, 1909).

MORTALITÉ HAUTE		MORTALITÉ BASSE	
Ouvriers	126,6	Cafetiers	28,0
Marins et pêcheurs	115,1	Comptables (femmes)	15,1
Forgerons	107,3	Ouvrières en industrie textile	9,9
Infirmières et sages-femmes	105,0		
Pasteurs et curés	102,2		
Servantes	99,6		
Maçons	98,0		
Paysans	87.7		
Négociants	81,3		
Jardiniers	72,9		
Tapissiers	72,6		
Médecins	67,5		
Hôteliers	60,1		
Juristes	52,5		

il fut d'abord placé à proximité et sous la dépendance de l'Hôtel-Dieu, mais les Rémois, toujours hantés par la crainte de la contagion du cancer, obtinrent le transfert de l'hôpital en dehors des murs de la ville. De nouvelles dotations permirent de fonder dans la même ville, l'hôpital Saint-Louis beaucoup plus important et qui fut affecté uniquement aux cancéreux jusqu'en 1846. A partir de cette époque les cancéreux furent admis en France dans tous les hôpitaux, au même titre que les autres malades.

Les premières bases de la lutte sociale et scientifique contre le cancer furent jetées en Angleterre.

En 1791, John Howard, médecin praticien de Londres, adressait au Comité de direction du Middlesex Hospital une lettre d'une très haute portée humanitaire dans laquelle il abordait tous les points principaux de la question sociale du cancer.

Cette lettre fut bien accueillie par les membres du Comité de direction

Tableau comparatif de la mortalité générale, et de la mortalité par cancer et par tuberculose (Behla).

PROFESSIONS	EN 1908 MOURURENT EN PRUSSE SUR 10.000 HOMMES					
	VIVANTS			CAPABLES DE TRAVAILLER		
	En tout.	De tuberculose.	De cancer.	En tout.	De tuberculose.	De cancer.
Agriculture et forêts.	153,38	10,40	4,46	134,95	15,99	8,40
Industrie.	150,20	14,63	4,05	102,69	21,75	6,50
Commerce et transports.	135,55	14,21	5,61	128,86	23 72	9,14
Travaux domestiques.	354,56	45,26	14,76	805,64	190,13	59,32
Soldats, fonctionnaires, professions libérales	94,17	11,58	4,97	81,49	13,19	5,52
Sans profession . . .	496,73	42,75	27,45	544 09	35,96	26,14

du Middlesex Hospital et Howard fut invité à exposer ses idées et autorisé à les mettre en pratique. Il obtint d'un anonyme une somme de 400 livres

Influence des avortements et des accouchements sur la mortalité cancéreuse au Danemark en 1908 (Fibiger).

CANCER	FEMMES		FEMMES		INCONNU	TOTAL des cas.	NON INFLUENCÉS par les accidents génitaux.
	ayant accouché.	et avorté.	n'ayant pas accouché.	mais avorté.			
De l'utérus. .	140	27	12	0	3	155	13
Du rein . . .	123	6	55	0	17	195	37
Du vagin. . .	3	1	0	0	0	3	0
De la vulve .	7	0	3	0	1	11	2
De l'ovaire. .	7	0	4	0	1	12	5
TOTAL . . .	280	34	74	0	22	376	57

pour l'aménagement de services de cancéreux au Middlesex Hospital et une somme de 3 000 livres pour subvenir à leur entretien; plus tard le généreux donateur prit à sa charge l'aménagement du service et institua pour son fonctionnement une rente de 20 000 livres. Parmi les clauses du règlement intérieur figurait celle-ci : « les cancéreux ainsi reçus y demeureront un temps illimité jusqu'à ce qu'ils aient été soulagés par l'art ou délivrés par la mort, à moins toutefois que leur inconduite n'oblige à les expulser ».

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Le nom du donateur ne fut publié qu'après sa mort, c'était Samuel Whitebread.

Ce service de cancéreux fut d'abord réservé uniquement aux femmes, il s'étendit plus tard et forme aujourd'hui un service important. On retrouve dans les documents du Middlesex Hospital, énoncé, sous la forme de propositions, le but que s'étaient fixé Howard et Whitebread. Ces propositions sont intéressantes à retenir car elles nous montrent que, déjà en 1792, les principaux éléments de la lutte anti-cancéreuse étaient nettement posés :

1° *Accorder un asile définitif aux malades chez lesquels l'affection par son siège ou par sa marche ne permet plus d'espérer le salut par l'opération ou par toute autre méthode;*

2° *Recevoir les malades chez lesquels l'opération semble devoir permettre d'obtenir un soulagement, une amélioration ou une guérison;*

3° *Etablir des consultations externes pour tous les cas qui sembleront pouvoir être traités avec avantage sans hospitalisation;*

4° *Recueillir l'observation de tous les malades vus et permettre à chacun d'utiliser les documents scientifiques ainsi accumulés;*

5° *Essayer, lorsqu'elles présentent des garanties suffisantes d'innocuité, les nouvelles méthodes de traitement;*

6° *Entreprendre des recherches scientifiques sur les causes et la nature du cancer.*

Nous trouvons dans cette première charte tous les éléments qui aujourd'hui sont à la base de la lutte contre le cancer.

L'exemple donné par l'Angleterre resta malheureusement isolé pendant toute la première moitié du XIXe siècle.

En 1801 se fonda à Londres sous l'instigation d'Abernethy, Hey, Pearson la *Society for investigating the nature and cure of cancer*, auxquels se joignent bientôt des hommes comme Baillie, Sims, Willian, Home, Sharpe, Denman, etc... Cette société entreprit une vaste enquête sur le cancer qui comportait les 13 questions suivantes :

1° *Quels sont les signes diagnostics du cancer?*

2° *Quelque modification dans la structure de la partie affectée précède-t-elle cette transformation plus apparente qualifiée de « cancer » et quelle est alors la nature de cette modification, si elle existe?*

3° *Le cancer est-il toujours une affection spéciale et primitive ou bien d'autres affections peuvent-elles dégénérer en cancer?*

4° *Existe-t-il des preuves que le cancer soit une affection héréditaire?*

5° *Existe-t-il des preuves que le cancer soit une affection contagieuse?*

6° *Existe-t-il une relation bien établie entre le cancer et d'autres affections? Quelles sont, en ce cas, les maladies qui s'en rapprochent le plus par leurs origines, leur évolution et leur terminaison?*

7° *Le cancer peut-il, à une période quelconque de son évolution ou dans certaines circonstances, être regardé comme une affection locale, ou bien l'existence d'un cancer dans un organe doit-elle faire présumer qu'il existe dans d'autres parties du sujet affecté une tendance à une altération morbide semblable?*

8° *Le climat ou le lieu peuvent-ils exercer quelque influence en rendant la constitution humaine plus ou moins sujette au cancer, soit d'une façon générale, soit avec une forme et une localisation particulières?*

9° *Y a-t-il des tempéraments plus sujets que d'autres au cancer et quelle est, en ce cas, leur nature particulière?*

10° *Les animaux présentent-ils quelque affection analogue au cancer de l'homme?*

11° *Y a-t-il un âge qui soit absolument exempt des atteintes du cancer?*

12° *Les ganglions lymphatiques sont-ils primitivement atteints dans cette affection?*

13° *Le cancer est-il susceptible de guérir naturellement?*

Cette enquête ne fut accueillie qu'avec l'indifférence la plus complète, et au bout de peu de temps la Société fut dissoute.

Une tentative analogue faite, environ un siècle plus tard, en France par Verneuil et Duplay devait subir le même sort. La *Ligue contre le Cancer* fondée par eux groupait la plupart des professeurs de la Faculté de Médecine de Paris ainsi que les savants qui s'intéressaient à la question du cancer. Elle avait pour but de solliciter et d'encourager les recherches, de centraliser les travaux, de fournir aux travailleurs des moyens d'étude et de propager les résultats obtenus afin de parvenir à une connaissance plus complète de toutes les questions afférentes au cancer. On faisait appel à tous les concours scientifiques et pécuniers, on projetait la création d'une publication avec analyses et indications bibliographiques, on promettait des prix aux travailleurs, mais la Ligue n'eut qu'une existence éphémère. Il en fut de même de la *Revue des maladies cancéreuses*, périodique trimestriel, publié par Duplay, Lanelongue et Cornil.

État actuel de la lutte contre le Cancer.

Si les efforts de la lutte anti-cancéreuse furent à peu près vains durant le XIX^e^ siècle, il n'en fut pas de même au début du XX^e^ siècle. A cette époque se dessine nettement une tendance nouvelle; le public, les administrations, le corps médical semblent mieux comprendre l'intérêt pratique et social que comportent les règles de l'hygiène; ainsi s'organise peu à peu la lutte contre les grands fléaux sociaux, principalement contre la tuberculose. Tout naturellement le cancer devait sentir les effets de cette nouvelle orientation.

Cette impulsion nouvelle s'est manifestée à peu près en même temps en Angleterre, en Allemagne et aux États-Unis, puis dans la plupart des pays. En France, le mouvement en faveur de la lutte anti-cancéreuse n'est apparu que dans ces dernières années.

En **Angleterre**, il existe une série d'Instituts et d'Hôpitaux pour l'étude du cancer. Les trois principaux établissements de ce genre sont à Londres. L'*Imperial Cancer Research Fund*, fondé en 1901 pour l'étude du cancer en Angleterre, est placé sous le patronage du roi d'Angleterre et comprend dans son Comité général des représentants de tous les milieux sociaux; il

est dirigé par un Comité exécutif avec un sous-comité de statistiques.

Cette Institution est exclusivement réservée aux recherches scientifiques; les laboratoires comprennent deux étages d'un vaste bâtiment du Queen Square.

Le Directeur général des Recherches scientifiques et du Laboratoire central fut pendant de longues années le Dr Bashford qui vient d'être remplacé par le Dr Murray.

L'*Imperial Cancer Research Fund* publie des Rapports qui constituent des documents de la plus haute importance et dans lesquels sont parus une série de travaux, notamment sur le cancer expérimental.

Le *Middlesex Hospital* comprend, en plus du service de cancéreux qui, à l'heure actuelle, comporte 90 lits, un laboratoire placé sous la direction du *Cancer investigation Comitee*, présidé par le Dr W. S. Lazarus-Barlow, chargé des recherches anatomo-pathologiques et expérimentales. Le service comprend encore un chirurgien, le Dr Handley, et un physicien, qui tous trois travaillent en complète et intime collaboration.

Depuis la guerre, le Comité des recherches médicales du *Middlesex Hospital* a donné une orientation précise à ses recherches et a étudié presque uniquement les effets du radium sur les tissus normaux.

Enfin, un Sous-Comité du Radium, comprenant un petit nombre de chirurgiens, de médecins et d'anatomo-pathologistes spécialisés a été institué, dans le but d'établir une liaison constante entre les travaux de laboratoire et ceux qui sont poursuivis dans les services cliniques.

Le *Radium Institute* de Londres possède une importante quantité de radium et poursuit des recherches biologiques et physiques.

Il existe encore d'autres hôpitaux à Londres, tels que le *Brompton Cancer Hospital*, le *Saint-Georges Hospital*, le *Saint-Saviour's Hospital*, qui possèdent un certain nombre de lits réservés aux cancéreux.

D'autres villes d'Angleterre ou d'Écosse ont également des instituts ou des laboratoires pour l'étude du cancer, ou des hôpitaux, comme le *Cancer Hospital* de Glascow, fondé en 1890.

A Liverpool, le « *Cancer Research Fund* » fut institué sur le modèle de celui de Londres; il existe aussi dans cette ville un hôpital exclusivement réservé aux maladies cutanées et aux affections cancéreuses, le « *Liverpool Hospital for Cancer and Skin diseases* » (25 lits).

La plupart de ces établissements, comme il est de règle en Angleterre, sont d'initiative privée et entretenus par la charité publique.

En **Allemagne**, fut fondé, en 1900, le *Deutsches Komitee für Krebsforschung*. Ses ressources lui sont fournies par le Gouvernement prussien et par les subventions de plusieurs États confédérés ou par les caisses d'assurances ouvrières. Il est composé de savants qui s'intéressent à la question du cancer, et comprend des membres honoraires et des membres actifs. Ce Comité a établi, dès l'année 1900, pour toute l'Allemagne une statistique complète du cancer. Il a fondé, en 1903, une revue très documentée, la *Zeitschrift für Krebsforschung*.

L'*Institut fur Krebsforschung*, fondé en 1905, sous l'instigation de von Leyden, à l'hôpital de la Charité, à Berlin, comprend 3 pavillons séparés,

l'un pour les laboratoires, les deux autres pour les salles d'hommes et de femmes. Ces salles sont réservées, en principe, aux cancéreux inopérables. Cet Institut est subventionné, en partie, par le Comité pour l'étude du cancer, qui s'efforce de créer un mouvement à la fois scientifique et social.

Dans les autres États allemands il existe trois Comités régionaux importants :

Le *Comité badois*, fondé par Czerny, qui fit installer à Heidelberg un vaste hôpital et un institut pour l'étude du cancer.

Le *Comité wurtembergeois*, de Stuttgart, et le *Comité bavarois*, de Munich, dont les efforts s'orientent parallèlement aux précédents.

Enfin, il faut rappeler l'existence, à l'Institut de Pathologie expérimentale de Francfort, du laboratoire pour l'étude du cancer, d'où sont sortis les travaux d'Erlich et d'Apolant.

Dans la *Zeitschrift fur Krebsforschung* de 1917, Blumenthal donne un aperçu du fonctionnement de l'Institut universitaire pour l'étude du cancer, annexé à l'Hôpital de la Charité à Berlin et dont il est le directeur.

Cet Institut comprend une série de laboratoires pour les recherches chimiques, bactériologiques, histologiques et expérimentales; un service clinique, avec une vingtaine de lits pour les cancéreux inopérables; enfin des installations de radiothérapie profonde.

Le service du radium semble insuffisamment installé; il ne possède pas de radium, celui-ci lui est prêté par l'Institut du Radium.

A cet Institut est annexée une consultation externe pour les malades envoyés par les différents hôpitaux. Un service de dispensaire comprend un médecin et plusieurs infirmières qui vont visiter les malades dans les quartiers pauvres de Berlin.

Aux **États-Unis**, grâce à l'esprit d'organisation et de méthode qui domine dans ce pays, il existe une série d'hôpitaux, d'instituts ou de laboratoires admirablement organisés en vue de l'étude du cancer.

A New-York, deux hôpitaux, le *Almshouse Hospital* et le *City Hospital*, reçoivent surtout les cancéreux incurables, tandis que le *General Memorial Hospital* et le *New-York Skin Hospital* sont installés pour traiter les cancéreux suivant les méthodes modernes.

En dehors de ces hôpitaux, qui peuvent recevoir de 400 à 600 malades, il existe un grand nombre d'institutions privées du même genre.

Dans d'autres villes des États-Unis, à Chicago, Boston, Buffalo, Saint-Louis, existent également des hôpitaux et des laboratoires uniquement réservés aux cancéreux.

En vue des recherches scientifiques et de laboratoire, l'État de New-York a institué, en 1901, un laboratoire de recherches, mis à la disposition de l'École de Médecine de Buffalo. Celle-ci comprend un service chirurgical et un service anatomo-pathologique et expérimental, dont le but est de poursuivre des recherches sur la nature, les causes et le traitement du cancer.

Plus tard, ce laboratoire fut adjoint à l'Institut Gratwich sous le nom de Laboratoire du Cancer du Comité d'hygiène du Gouvernement de New-York. La Commission de Harward University a fondé, en 1899, à Boston,

un hôpital pour le cancer avec laboratoire et consultation très importante au Huntington Hospital. L'Institut Rockfeller de New-York possède un laboratoire bien aménagé pour l'étude du cancer; enfin, en 1913, l'État de New-York a fondé l'Hôpital de Recherches de l'Institut d'État pour l'étude des tumeurs malignes.

Il existe en Amérique, des revues comme le *Journal of Cancer Research* qui publient des articles originaux et des analyses très complètes. Il est dirigé par William H. Woglom et par le Comité de l'American Association for Cancer Research.

Au **Danemark**, s'est fondé, en 1906, un *Comité du Cancer* affilié à l'Association de Médecine du Danemark. Ce Comité, présidé par Jensen, directeur de l'École vétérinaire et agronomique, et Fibiger, directeur de l'Institut d'Anatomie pathologique, comprend tous les médecins chefs de service des hôpitaux et les professeurs de cliniques universitaires. Il a organisé, il y a quelques années, une enquête générale sur le cancer, à laquelle ont participé tous les médecins du pays, et qui a fourni une foule de documents intéressants. Ce Comité a encore installé un laboratoire central d'anatomie pathologique à Copenhague, où sont examinées gratuitement toutes les biopsies ou les pièces envoyées par les médecins du pays.

Citons encore, pour les autres pays, à **Vienne**, l'Hôpital du Cancer, créé sur une ancienne dotation impériale ; en **Italie**, le pavillon spécial réservé aux cancéreux à l'hôpital *Il Policlinico* de Rome ; en **Argentine**, le nouvel Institut du Cancer, dont la direction est confiée au Professeur Roffo.

En **France**, il faut le reconnaître et l'avouer très franchement, nous sommes restés très en retard.

Cependant, au cri d'alarme jeté de toutes parts, et dont déjà, en 1906, Etienne Burnet et Ledoux-Lebard se faisaient les échos, il semble qu'on ait enfin répondu; la question sociale du cancer est aujourd'hui nettement posée chez nous, et la campagne anti-cancéreuse est ouverte.

Rien d'officiel comme service spécialisé jusqu'à la guerre, où il n'existait à Paris que l'hôpital Saint-Michel dépendant de l'œuvre du Calvaire et dirigé par le Dr Récamier; mais il s'agit là d'un asile où l'on recueille très charitablement les malades inopérables et non d'un hôpital destiné à traiter les cancéreux.

Dans ces dernières années un effort considérable vient d'être accompli.

L'Assistance Publique de Paris a ouvert à l'Hospice de Brévannes et à la Salpêtrière des services de cancéreux; mais jusqu'ici ces services sont dépourvus de toute ressource et de tous moyens d'action thérapeutique.

L'*Institut du Radium de l'Université de Paris*, annexé à la Sorbonne, comprend un laboratoire de physique, le pavillon Curie, dirigé par Mme Curie, et un laboratoire de biologie, le pavillon Pasteur, dirigé par Regaud. Ce laboratoire comporte un service physique (rayons X et radium); un service anatomo-pathologique (histologie, biopsie), un service expérimental et un service thérapeutique (rayons X et radium). Des travailleurs libres sont admis à y poursuivre des recherches hématologiques, chimiques, biologiques et expérimentales. L'Institut du Radium comprend, en outre,

une collection de pièces anatomiques et une bibliothèque. A cet Institut est annexé un service de malades, 20 à 30 lits, à l'hôpital Pasteur, avec consultation externe.

Pendant la guerre, le Service de Santé a organisé des services spécialisés pour le traitement des soldats cancéreux, à Paris (Hotel-Dieu, Grand-Palais), à Lyon, à Bordeaux.

Le Service de Santé s'est également préoccupé des responsabilités qui incombaient à l'Etat, à l'égard des soldats cancéreux. Il s'est adressé pour cela à l'Association française pour l'Étude du cancer, qui après une longue enquête a établi un rapport qui a servi de base pour les pensions militaires. Nous reproduisons ici, en raison de son intérêt médico-légal, ce rapport rédigé par le Dr Darier, alors secrétaire général de l'Association.

1° Les données actuellement admises par la pathologie du cancer permettent d'affirmer que les traumatismes, et par conséquent les traumatismes de guerre peuvent être la cause du développement des néoplasies malignes.

2° L'action traumatique peut donner lieu à la formation rapide d'un cancer à courte échéance, ce qui est plutôt le fait des néoplasies sarcomateuses. Elle peut, d'autre part, n'amener ce résultat qu'après un temps plus ou moins long parfois même, extrêmement long, soit que la lésion traumatique ait donné naissance à un processus inflammatoire chronique, soit même qu'elle soit cicatrisée et en apparence complètement guérie;

3° Il faut donc prévoir que le jugement porté pourra concerner des faits récents et des malades encore en service, mais que, d'autre part, il pourra s'agir d'affections développées un nombre d'années plus ou moins grand après la libération du service, alors que cependant, la cause en sera indiscutablement un traumatisme de guerre.

4° Pour apprécier ces diverses éventualités, il sera nécessaire que l'observation établisse avec certitude la réalité du traumatisme, qu'elle fasse ressortir les conditions dans lesquelles il s'est produit, les lésions immédiates qu'il a provoquées, leur évolution, qu'il fournisse en somme l'histoire clinique complète de l'accident et de ses conséquences.

Mais il faudra en outre que soit précisée la nature, la forme et la variété de la lésion cancéreuse ou supposée telle, et cela par les procédés scientifiques de laboratoire, l'examen histologique étant indispensable pour le diagnostic précis d'une tumeur.

5° L'appréciation du dommage causé et des indemnités auxquelles auront droit le malade ou ses tenants découlera de la connaissance des faits susénoncés; deux ordres de cas peuvent se présenter :

Quand le développement sera vraiment imputable au traumatisme, la responsabilité de l'État sera entière.

Quand il s'agira seulement de l'action adjuvante ou aggravante d'un traumatisme sur un néoplasme indépendamment développé, la responsabilité de l'Etat sera partielle et de proportion variable suivant les cas;

6° Enfin, il paraît juste que dans tous les cas où une hésitation se produirait sur la relation de cause à effet entre un traumatisme et le développement ou l'aggravation d'un cancer, le doute soit escompté en faveur de nos soldats; il y aura même lieu de porter à leur crédit, non seulement ce qui paraît probable, mais ce qui peut être défendu comme possible..

Le Conseil général de la Seine a voté en 1921 les crédits nécessaires à la création d'un Service pour le traitement du cancer à l'hospice Paul-Brousse, à Villejuif; ce service, placé sous la direction du Dr Roussy, a été ouvert le 10 octobre 1921.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Installé dans les locaux de l'Infirmerie générale de l'hospice, il comprend :

Une consultation externe qui a lieu deux fois par semaine et qui est réservée aux malades atteints de tumeurs quelles qu'elles soient; 20 lits d'hôpital en chambres de 2 lits dont 10 pour les hommes et 10 pour les femmes; un service pour le traitement du radium (150 millig.); un service de rayons X avec appareillage de radiothérapie profonde (type Gaiffe); enfin un laboratoire très bien aménagé pour les recherches biologiques et expérimentales sur le cancer.

A ce service du cancer sont annexés quelques lits destinés à hospitaliser les cancéreux chroniques inopérables, en attendant la construction de nouveaux pavillons qui seront réservés à cet effet.

Le Conseil municipal de Paris de son côté a acheté 2 grammes de radium, et a chargé l'Assistance Publique de créer dans ses hôpitaux des centres de traitement pour les tumeurs par le radium et les rayons X. Deux de ces services, ceux de M. Hartmann à l'Hôtel-Dieu, et de M. Proust à Tenon fonctionnent actuellement.

Il existe encore, en France, un grand nombre de laboratoires où se poursuivent des recherches sur le cancer; notamment les laboratoires d'anatomie pathologique et de pathologie expérimentale des Facultés de Médecine et ceux de l'Institut Pasteur.

Deux Associations ou Sociétés s'occupent du cancer :

L'une, l'*Association française pour l'étude du cancer*, fondée en 1908 par M. Delbet est, avant tout, une société scientifique qui publie un *Bulletin mensuel* dans lequel paraissent des travaux concernant le cancer. L'un des principaux buts de cette Association est d'attribuer des subventions aux travailleurs et aux différents laboratoires qui s'occupent de la question du cancer. Malheureusement, depuis la guerre, ces subventions ont dû être suspendues, faute de ressources suffisantes.

L'autre, fondée pendant la guerre par M. Hartmann, est la *Ligue franco-anglo-américaine contre le cancer*, vaste groupement qui s'occupe principalement de la lutte sociale anti-cancéreuse.

Buts et moyens de la lutte anti-cancéreuse.

Nous venons de voir que dans tous les grands pays la campagne contre le cancer était désormais ouverte. Nous croyons donc utile de rappeler ici dans ses grands traits les bases qui doivent présider à cette œuvre à la fois humanitaire et sociale.

Le but de la lutte anti-cancéreuse est facile à préciser et comprend trois propositions :

Il s'agit, tout d'abord, de faciliter les recherches et les études qui concernent le cancer, dans l'espoir d'en découvrir la cause; ceci revient à l'étude du problème biologique du cancer.

Il s'agit ensuite de mettre en œuvre les moyens susceptibles de perfectionner les méthodes de diagnostic et de traitement du cancer, de façon à mieux préciser les signes révélateurs de la maladie et d'améliorer de plus en plus les procédés thérapeutiques.

Il s'agit enfin d'organiser la prophylaxie du cancer en s'adressant à la fois au public médical et au grand public.

Quels sont les moyens permettant d'atteindre ces buts ?

Pour faciliter les recherches, il n'est d'autres moyens que d'améliorer les conditions matérielles de ceux qui travaillent dans les laboratoires. L'insuffisance des crédits accordés aux centres de recherches dans notre pays devrait être mieux connue, de façon à frapper davantage l'attention des pouvoirs publics.

Pour atteindre le deuxième but, celui du perfectionnement des méthodes de diagnostic et de traitement du cancer, il faudrait fonder en France, comme cela existe presque partout à l'étranger, des Instituts pour l'étude du cancer, formant un tout homogène pour l'enseignement et les recherches de cancérologie. En plus de la création d'hôpitaux et de centres de recherches, l'organisation contre le cancer devra comprendre, au même titre que l'organisation contre la tuberculose, des dispensaires qui devront fonctionner parallèlement aux dispensaires anti-tuberculeux et qui certainement rendront des services analogues.

Le troisième but est celui de créer et de perfectionner les méthodes de prophylaxie, ce qui devient possible aujourd'hui que nous connaissons certaines des conditions qui mettent l'organisme en état de prédisposition à faire du cancer. Il y a, à l'heure actuelle, comme on l'a dit très justement, un véritable « péril cancéreux » et il serait urgent que les administrations de notre pays, aidées par les associations et les corps compétents, s'efforcent de mieux établir la prophylaxie anti-cancéreuse.

Celle-ci, bien entendu, s'étendra à toutes les branches de l'hygiène.

L'enseignement sous toutes ses formes, autant dans les cours d'Hygiène que dans les cours d'Anatomie Pathologique, où trop longtemps le cancer est resté cantonné, est un des meilleurs moyens de propagande. Il faut, en effet, répandre dans le corps médical les notions nouvelles concernant la biologie et la thérapeutique du cancer, notamment de sa curabilité dans ses phases de début, et cette propagande peut se faire soit au moyen de cours spéciaux qui devraient être organisés dans tous les centres universitaires, surtout pendant les vacances, soit au moyen de brochures ou de tracts dans lesquels seraient résumées les principales acquisitions récentes de la science. Il s'agit de faire l'instruction des étudiants, de refaire celle de beaucoup de médecins praticiens qui, en raison de leur âge ou de leurs occupations, ne peuvent plus être au courant des acquisitions les plus récentes, des progrès enregistrés dans le diagnostic et le traitement du cancer. Il faut aussi, par la voie des journaux vulgariser les travaux spéciaux, parfois difficiles à comprendre, souvent imprimés en langue étrangère, de façon à ce que tous les médecins avertis et intelligents soient à même de les connaître.

Bien entendu, cette propagande ne se limitera pas uniquement au public médical, mais elle devra également, par l'intermédiaire des Sociétés de Croix-Rouge, par les infirmières visiteuses, par des affiches ou des articles de journaux chercher à atteindre le grand public et y répandre les notions de la curabilité du cancer à ses stades de début.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

Des efforts intéressants dans ce sens viennent d'être faits récemment dans notre pays. Les Sociétés de Croix-Rouge, notamment l'U. F. F., ont organisé des conférences publiques sur le cancer ; l'Association française pour l'Étude du Cancer a fait afficher, par les soins du Ministère de l'Hygiène et de la Prévoyance Sociale, cet avertissement au public.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Hygiène, de l'Assistance et de la Prévoyance sociales.
(DIRECTION DE L'ASSISTANCE ET DE L'HYGIÈNE PUBLIQUES)

AVERTISSEMENT AU PUBLIC

SUR

LE CANCER

Proposé et rédigé par l'Association française pour l'étude du Cancer.
Adopté par le Conseil supérieur d'Hygiène.

Le cancer est guérissable.

Il est d'autant plus guérissable qu'il est traité plus tôt. Il n'est en général pas traité à temps, parce que les malades consultent trop tard.

Pour permettre aux médecins de constater les signes du cancer dans la période où il peut être guéri, chacun doit posséder les notions suivantes :

Le cancer peut se développer chez des personnes très vigoureuses ; et toutes les apparences de la santé peuvent persister un assez long temps après son début. Ne vous croyez donc pas préservé du cancer parce que vous êtes robuste et de bonne santé habituelle.

Vous n'en êtes pas préservé non plus parce qu'il n'y a pas de cancéreux dans votre famille.

Gardez-vous de l'erreur que le cancer est forcément douloureux. Pendant ses premières périodes, il ne détermine habituellement aucune douleur.

Certaines lésions anodines, mais qui durent, si elles sont irritées, insuffisamment ou mal soignées surtout, peuvent se transformer en cancer.

Méfiez-vous si vous constatez sur votre langue ou sur vos lèvres un petit bouton, une grosseur, une induration, une ulcération, une crevasse, surtout si ces lésions se développent sur une plaque blanche (plaque des fumeurs), et hâtez-vous de vous faire examiner par un médecin.

Femmes qui découvrez dans votre sein une petite induration (boule dure), peu ou pas douloureuse, une rétraction du mamelon ou même d'un point quelconque de la surface mammaire, ou encore qui constatez un suintement par le mamelon, allez immédiatement demander l'avis du médecin.

Méfiez-vous des pertes de sang anormales, des pertes d'eau rousse ; méfiez-vous particulièrement si le sang reparaît, même en très faible quantité, alors qu'il avait disparu depuis un certain temps. Faites-vous tout de suite examiner complètement par un médecin.

Méfiez-vous des vomissements répétés, des vomissements sanglants ou noirs, des selles sanglantes ou noires, des périodes de constipation opiniâtre alternant avec des crises de diarrhée, des amaigrissements survenant sans aucune cause apparente, et ne vous arrêtez pas trop à une explication de ces symptômes par la supposition d'une entérite ou d'hémorroïdes, et dans le plus bref délai réclamez du médecin l'application des méthodes d'exploration qui permettent le diagnostic précoce des cancers du tube digestif.

Toute perte de temps compromet la guérison. Un cancer, guérissable aujourd'hui, peut ne plus l'être dans peu de semaines.

Les pommades, les topiques, les dépuratifs, les traitements internes ne guérissent pas le cancer. Le temps perdu à les appliquer peut coûter la vie.

MELUN. — IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE M 1123 *N.*

La Ligue franco-anglo-américaine a pu subventionner des laboratoires grâce à de généreuses donations; elle a organisé des conférences et répandu dans le public de nombreux tracts, dont voici un exemple.

LIGUE FRANCO-ANGLO-AMÉRICAINE

CONTRE LE CANCER

Siège Social : 2, *avenue Marceau, Paris-VIII*e.

Ce qu'il faut savoir

Le nombre des cancéreux augmente d'année en année. Le cancer frappe indistinctement toutes les classes de la Société, le riche comme le pauvre, la femme un peu plus souvent que l'homme. C'est une des causes de mort les plus fréquentes après quarante ans. *Il tue par an plus de* 32.000 *personnes en France.* Son incurabilité résulte le plus souvent de l'ignorance du public qui néglige le cancer à ses débuts, parce *qu'il n'est pas douloureux dans les premières périodes de son développement.*

Opéré de bonne heure, il guérit dans un très grand nombre de cas, parce qu'au début, le cancer est une maladie locale.

Malades, méfiez-vous des indurations indolores du sein, de tout suintement anormal, des ulcérations persistantes de la langue ou des lèvres, des petites tumeurs cutanées qui augmentent ou s'ulcèrent, des troubles digestifs persistants, surtout quand ils s'accompagnent d'amaigrissement, de l'apparition de la constipation quand les garde-robes étaient auparavant normales.

Dans tous les cas, faites-vous examiner.

La Ligue franco-anglo-américaine a encore institué un Comité de dames visiteuses qui bénévolement et avec la plus complète abnégation s'efforcent de soulager le sort des malheureux cancéreux, soit dans les hôpitaux, soit à domicile.

La campagne contre le Cancer est désormais ouverte en France. La vigueur avec laquelle elle sera conduite, l'ensemble des efforts qui la guideront, permettent d'espérer que dans un avenir prochain sera limitée l'extension de ce véritable fléau social : le péril cancéreux.

GUSTAVE ROUSSY et MAURICE WOLF.

OUVRAGES ET MÉMOIRES A CONSULTER

TRAITÉS ET ARTICLES SUR LE CANCER ET LES TUMEURS EN GÉNÉRAL.

BAINBRIDGE. *The Cancer Problem*, 1918,New-York (The Macmillan Cie édit). — BORST. *Lehre von der Geschwülsten*, 1902. — BRAULT. Tumeurs. In *Manuel d'Histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, T. I, 1901, Alcan. — CREIGHTON CH. *Some conclusions on Cancer*, 1920 (Williams and Norgate, Londres). — DELBET. Néoplasmes in *Traité de Chirurgie clinique et opératoire*, T. I, 1896 (Baillière et fils). — V. DUNGERN u. WERNER. *Wesen d. boesartigen Geschwülste*, 1907. Leipzig. — EWING. *Neoplastic Diseases*, 1919 (W. B. Saunders Co). — FABRE-DOMERGUE. *Les cancers épithéliaux*, 1898 (Carré et Naud). — GRECO N. V. Origine des tumeurs et observations de mycoses. *La Semana medica*, Buenos-Ayres. — V. HANSEMANN. *Diagnostik der bösartigen Geschwülste*, 1911. — HERXHEIMER et REINKE. *Karzinom*, 1913 in Erg. Lubarsch-Ostertag XVI-2. — LECÈNE. Tumeurs. In *Précis de Pathologie chirurgicale*, T. I, 1920, 2e édit. (Masson et Cie). — LETULLE. Tumeurs. In *Précis d'anatomie pathologique*, 1912 (Masson et Cie). — LUBARSCH. *Zur Lehre von der Geschwülsten*, 1902. — MENETRIER. Cancer. In *Nouveau Traité de Médecine*, 1908 (Baillière et fils). — QUÉNU. Tumeurs. In *Traité de chirurgie*, T. I, 1897 (Masson et Cie). — RIBBERT. *Geschwulstlehre*, 1902. *Das Karzinom des Menschen*, 1920, Bonn. — ROFFO. El Cancer. *Contribucion a su estudio*, Buenos-Aires, 1919. — ROUSSY et LEROUX. *Diagnostic histologique des tumeurs*, 1921 (Masson). — SCHMIDT. M.-B. *Verbreitungswege d. Karzinome*, Jena, 1905. — STEINHAUS. *Les tumeurs*, 1921 (Maloine). — THOMAS J. *Le cancer*, 1906 (Maloine). — VERSÉ *Problem der Geschwulst-malignität*, Jena, 1914. — VIRCHOW. *Die krankaften Geschwülste*, 1865-1867, Berlin. — WOLFF. *Lehre von der Krebskranheit*, T. I, II, et III, 1907-1913. [Ouvrage de 2975 pages, très documenté, avec index bibliographique complet].

CAUSES DU CANCER.

BASHFORD. *The Ethnological distribution of cancer.* Imp. Cancer Res. Fund, III, 1908. — BORRMANN. *Zeits. f. Krebsforschung*, 1904, I, 2. — BROSCH. *Virchow's Archiv.*, T. 62, p. 32. — CLÉMENT. Considérations sur le cancroïde des cicatrices. *Thèse Paris*, 1868. — GASTPAR et WEINBERG. *Die bösartigen Neubildungen in Stuttgart von* 1873-1902. *Zeits f. Kresbf.*. 1904, II. — V. HANSEMANN, *Zeits. f. Krebsforschung*, 1905, III. — HAVILAND ALFRED. *Climate, Waether and Disease*, Londres, 1856. *The medical Geography of Cancer in England.* Practitioner, 1899, p. 400. — KÜHNE. *Verhandl. Kongress. f. Inn. Mediz.*, 1883. — LETULLE. *Bull. assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1920. — LIVINGSTONE. *Missionary travels in South Africa*, 1857. — MAYER R. *Verhandlung der Pathol. Gesellsch*, 1906. — RIFFEL. *Schwindsucht u. Krebs in Lichte vergleichend-statistischer genealogischer Forschung.* Karlsruhe, 1905. — RÖSSLE. *Münchn. Med. Wochs.*, 1904, nos 30-32. — WALSCH H.-W. *Nature and treatment of Cancer.* London, 1846.

BIOLOGIE DU CANCER.

ABDERHALDEN. *Zeits. f. physiol. Chimie*, 1909, T. 62, 1910, T. 65, 1911, T. 69. — ALTMANN. *Die Elementarorganisinen u. ihre Beziehgen zu den Zellen.* Leipzig, 1890. — APOLANT et EHRLICH. Wesen d. Carcinoms. *C. R. D. path. Gesell*, 1908, I, XII. — ARRHENIUS. *Conférences sur la chimie physique.* Paris, 1912. — BAYLISS. *Principles of General Physiol.*, 1919. London (W. Longmann, édit.). — BEEBE. Some observat. on the pathol. chemistry of tumors. *Proceed of N. York Pathol. Society*, 1905. — BERGELL et DOERPINGHAUS. *D. med. Wochs.*, 1905, n° 36. — BLUMENTHAL. Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. *Zeits. f. Physiol.*, 1910. — BLUMENTHAL et WOLFF. *Erg. Exp. Path. u Therap.*, 1907, I. — BOINET. 2e *Congrès franç. de méd. interne.* Bordeaux, 1895. — BORMANN. *Wachstun u. Verbr. des Magencarcinoms*, Jena 1901. — BORREL. *Le problème du cancer.* Paris, 1907 (Masson et Cie). *Le Cancer.* Rev. Scient., Paris, 1912. — BUXTON. *J. of Med. Res.*, 1905, n° 15. — CHAMBERS. *Americ. Journ. of Physiol.*, 1917, n° 43. — CLOWES et FRIESBIE. *John. Hopkin's Hosp. Bull.*, 1905, T. 16. *American Journ. of Physiol.*, 1905, Vol. 14. — DIRKEN. *Arch. Neerland. de Physiol.*, 1920. — FREIRE. *Étude expér. sur la nature du cancer.* Rio

de Janeiro, 1887. — Mme Girard-Mangin. *Presse médicale*, 1906 et 1907 et *Thèse de Paris*, 1909. — Girard P. *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1910, 1912. — V. Hansemann. *Virch. Arch.*, 1890, 119. — Hertwig. *Ueber physiol. Degeneration bei Actinosphaer. Eichhornii. Fests. f. Haeckel*, 1904. — Herxheimer et Reinke. *Erg d. Allg. Pathologie.* (*Lub-Ostertag*), 1913. XVI, 2 et 1910, XIII, 2. — Höber. *Physikal. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe*, 1911, Leipzig. *Journ. of Phys.*, 1913, n° 47. — Hofmeister. *Die chem. Organisation d. Zelle*, 1901. [Braunschweig.]. — Loeb J. *Biochem. Zeits.*, 1911, n° 32. *Journ. of Biol. Chem.*, 1915, n° 21. — Loeb et Fleisher. *Amer. Assoc. of cancer Res. in J. of cancer Res.*, avril 1912. — Mayet. *Comptes Rendus Académie des Sciences*. Paris, 1893. — Muller Fr. *Zeits. f. Klin. Med.*, T. 16. — Neuberg. *Zeits. f. Krebsf.*, 1904-1905. — Neuberg et Blumenthal. *Zeits. f. Krebsf.*, 1911, T. 10. — Petersen. *Virchows Arch.*, 1901, 164. — Petry. *Beitrag z. Chemie d. mal. Geschwulste. Hofmeisters Beitr.* 1902. — Pianese. *Histologie u. Ectiologie des carcinoms*, 1895. — Policard. *Titres et travaux scientifiques*, 1920. *Paris méd.*, 1921. — Robertson et Jong. *Brit. Med. Journ.*, 1909, 2. — Robin. *Bull. de l'ass. fr. pour l'étude du Cancer*, 1911-1913, 1915-1919. — H. Roger. *Presse méd.*, 1906, 1907. — Schöpp. *D. Med. Wochs.*, 1893. Shaffer. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1905, 14. — Watermann. *Arch. néerlandaises de Physiol.*, 1920. — Wolff et Blumenthal. *Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Mediz. Klinik*, 1905.

ÉVOLUTION DU PROCESSUS CANCÉREUX.

Apolant. *Zeits. f. Allg. Physiol.*, 1909. *Zeits. f. mikrosk Anat.*, 1911. — Arnold. *Virch. Arch.*, T. 124. — Delbet et Herrenschmidt. *Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1919. — Ehrlich. *Experimentelle Studien an Mäusetumoren. Zeits. f. Krebsf.*, 1907, 5. — Ewing. *Surgery, Gynecology, Obstetrics*, 1911, 1912. — Fage. Recherches sur le tissu lymphatique dans les épithéliomas non ulcérés du sein. *Thèse de Paris*, 1909. — Da Fano. *Zeits. f. Immunitätsf*, 1910, V. — Haaland *Imp. Cancer Res. Fund.*, 1908, 1911. — Hartmann et Lecène. *Annales de Gynécologie*, 1907, 4. — Kaufmann. *Virchows Arch.*, 75. — Kuster. *D. Ges. f. Chirurg*, 12. — Ribbert. *Arch. f. Entwicklgsmechanik*, 1898, 6. — Rubens-Duval. *Ann. de méd.*, 1914. 1. — Russel. *Imperial cancer Research. Fund.*, 1908, 1912. — M.-B. Schmidt. *Die Verbreitgsweise d. Carcinoms, etc.*, 1903. — Thiersch. *Der Epithelialkrebs, namentlich d. Haut.* Leipzig, 1865.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE.

Auché. *Rev. de Méd.*, 1890. — Aubertin. Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomat. et cryptogénét. *Thèse de Paris*, 1905. — Alexandre. La leucocytose dans les cancers. *Thèse de Paris*, 1897. — Bolognesi. *Arch. f. Klin. Chir.*, 1910, 11, 94. — Borrmann. *Wachstum u Verbreitungs weise des Magencarc. Grenzgeb. Chir. u. Med.*, 1901. — Bierfreund. *Langenb. Arch. f. Klin. Chir.*, 41. — Bonney. *Lancet*, 1908, 1. — Braunstein. *Zeits. f. Krebsf.*, 1904. — Benedict. *Zeits. f. Krebsf.*, 1912. — Mac Callum et Collip. *Journ. of. Biol. Chemistry*, 1920. — Cabot. *Clin. Pathol. of Blood.* New-York, 1902. — Cloves. *Biochem. centr.*, 1905. — Browner. *Journal de Bruxelles*, 37. — Bard. *Semaine médicale*, 1901, 25. — Czerny. *Conf. Internat. du cancer*, 1906. — Dominici. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1908-1909. — Dehio. *Journ. méd. de Saint-Pétersbourg*, 1891. I. — Danneczy et Putégnat. *Bulletin de Thérapie*, 65. — Deelmann H.-T. Het metastatisch carcinom van longen en milt in verband met de verspreiding van het carcinom door het lichaam. *C. R. de l'Institut Néerlandais du cancer.* (Lab. de Leuwenhoek). 1918. — Donati. *Journ. de l'Acad. de Méd. de Turin*, 1901. — Ewing. *Arch. Int. Méd.*, 1908. — Elsberg. *Amer. Jour. of Med. Surg.*, 1910, 58. — Freund. *Wien, Med. Blatt*, 1885. — Futterer. *Uber d. Actiologie d. Carcinoms* Wiesbaden, 1901. — Gaertig. Recherches sur le métabolisme dans le cancer de l'œsophage. *Thèse Berlin*, 1890. — Heller. *Hellers Arch.*, 1906. — Hoppe-Seyler. *Virchow's Archiv.*, 1891. — Klemperer. *Berl. Klin. Wo.*, 1889. — Klippel. *Arch. génér. de Méd.*, 1899 et 1911. — Kullmann. *Zeits. f. Klin. Méd.*, 1904, 53. — Laubenheimer. Élimination des chlor. chez les cancéreux. *Th. Berlin*, 1892. Lipowski. *C. R. Soc. méd. Berlin*, 1899. — Loeper et Louste. *Sem. méd.*, 1904, 24. — Loeper. *C. R. Soc de Biol.*, 1920 à 1922. — Lubarsch. *Arbeiten aus dem Path. Institut Posen*, 1899-1901. — Moraczewski. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1897, 33. — Maragliano. *Berl. Klin. Wo.*, 1892. — V. Noorden. *Path. d. Stoffswechsels*, 1910, 456. — Osler *Brit. Med Journ.*, 1906. — Petersen et Colmers. *Beitr z. klin. Chir.*, 43. — Polk. *Journ. of Med. Research.*, 1904, 12. — Rommelaere. *Journ. de méd. et de chir. de Bruxelles*, 1883-1885. — Royle. *Med. chronicle*, 1909. — Setti. *Maly's Jahrbuch*, 1899. — Schöpp. *Deuts. Med.*

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Wo., 1893. — Schuh. *Ueber d. Erkenntn. d. Pseudoplasmen* Vienne, 1851. — Schuchardt. *Volkmanns Sammlg*, 257. — Salomon. *Wien. klin. Woch.*, 1911. — Senator. *Centr. f. Med. Wissens.*, 1877. *Z. f. klin. Med.*, 1884. — Töpfer. *Wien. klin. Woch.*, 1892. — Trinkler. *Centralbl f. med. Wissens.*, 1890. — Theilhaber. *Zeits. f. Kresbf.*, 1913. — Woglom. *Journ. of cancer Research*, 1917-1919. *The study of Exp. cancer. Columbia*, 1913. *Journ. of exp. med.*, 10. *Deutsche Med. Wo.*, 1905. — Wells. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1909, 52. — Watermann. *Arch. Néerland. de Physiol.*, 1920.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Épithélioma.

Peau et muqueuses malpigiennes.

Hewlett. *Journ. of exp. med.*, 5. — Herxheimer. *Zieglers Beitr.*, 44. — Jacques et Gaudier. *Tum. mal. du sinus maxillaire.* Paris, 1907. — Molinié. *Tum. mal. larynx.* Paris, 1907. — Piquantin. *Thèse de Paris*, 1905. — Dugue. *Thèse de Paris*, 1901. — Krompecher. *Basalzellen krebs.* Jena 1903. — Darier. *Pratique dermat.*, 1902-1905. — Dittrick. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1905, CXXX, 157. — Janeway. *Zeits. f. Kresbs.*, 1910, VIII, 403.

Vessie.

Terrier et Hartmann. *Revue de chirurgie*, 1895. — Störck. *Zieglers Beitr.*, 26. — Montfort. *Thèse de Paris*, 1902.

Épithélioma cylindrique.

Estomac.

Lewis. *Surg. Gynecol., Obstetrics*, 1914, XIX, 757. — Hauser. *Cylinderzell-krebs d. Magens.* Jena 1890. — Piat. *Thèse de Paris*, 1911. — Cunéo. *Thèse de Paris*, 1910.

Intestin.

Lonaut. *Thèse de Paris*, 1910. — Schleips. *Bruns Beitr.*, 58.

Appendice.

Burckhardt. *Frkf. Zeits. Path.*, 1912, XI, 219. — Dietrich. *Frkf. Zeits. Path.*, 1913, XIII, 390. — Herrenschmidt et Peyron. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, 1920. — Masson et Gosset. *Presse méd.*, 1912. — Oberndorfer. *Frkf. Zeits. Path.*, 1907 I, 426.

Rectum.

Harrisson Cripps. *Cancer of the rectum.* London, 1890. — Löwenstein. *Zbl. Pathol.*, 1907, 429. — Saltykow. *Zieglers Beitr.*, 54.

Pancréas.

Heinrich. *Virchows Arch.*, 199, 392. — Hulot. *Virchows Arch.*, 1905, CLXXX, 288.

Vésicule biliaire.

Oberling. *Bullet. assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1921. — Zenker. *D. Arch. klin. med.*, 1889, XLIV, 159.

Sein.

Deaver et Mc Farland. *The Breast*, 1917. — Fage. *Thèse de Paris*, 1909. — Mme Gosset et P. Masson. 75 cas de tumeurs du sein. *Revue de Gynécol.*, 1913, 2. — Handley. *Cancer of Breast*, 1910. — Herrenschmidt. *Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1910. — La Forgue. *Thèse de Toulouse*, 1895. — Letulle. Les tumeurs bénignes de la mamelle. *Revue de Gynécol., Obstétr.*, 1912, 12. — Nadal. *Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1910 et 1911. — Mornard et Masson. *Revue de Gynécologie*, 1904. — Rieffel. *Thèse de Paris*, 1890. — Walther. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1910.

Glandes salivaires.

Carraro. *Frankf. Zeits. f. Pathol.*, 1909, 326. — Chevassu. *Revue de chirurgie*, 1907, III. — Hartmann. *Revue de médecine*, 25, 206. — Herxheimer. *Centralbl. f. Pathol.*, 1908, 709. — Lenormant, Duval, Cottard. *Revue de chirurgie*, 1908. — Masson et Peyron.

Ass. franç. pour l'étude du cancer, 1914. — Massabuau et Estor. *Rev. de chir.*, 1908, 341. — Volkmann. *Centralbl. Chir.*, 41. — Warthin. *Arch. of Ophtalm.*, 1901, 30.

Foie.

Devic et Gallavardin. *Revue de médecine*, T. 2, 569. — Dominici et Merle. *Revue de méd.*, 2, 136. — Eggel. *Z. Beitr.*, 30. — V. Heukelom. *Z. Beitr.*, 1894, XVI, 341. — Lecène et Pagniez. *Arch. génér. de méd.*, 1901, 187, 176. — Lejars. *Th. de Paris*, 1888. — Quénu. *Revue de chirurgie*, 1909. — Renon, Géraudel, Monier-Vinard. *Arch. méd. expér.*, 22. — Wegelin. *Thèse de Berne*, 1905.

Rein.

Albarran-Imbert. *Tumeurs du rein*, 1903. — Goupel. *Thèse de Paris*, 1907. — Manasse. *Virch. Arch.*, 142, 143, 145. — Stoerck. *Ziegl. Beitr.*, 43.

Hypernéphromes.

Alezais et Peyron. *C. R. Soc. de Biol.*, 1908. — Dawis. *Arch. f. Int. Med.*, 1911, VIII, 60. — Goebel. *Centralbl. f. Chir.*, 61. — Hartmann et Lecène. *Journ. de Chirurg.*, 1904, II. — Laignel-Lavastine et Aubertin. *Arch. méd. exp.*, 1908. — Lapointe et Lecène. *Arch. de méd. exp.*, 1907, 19, 69. — R. Meyer. *Z. f. Gebh. u. Gynakol.*, 71. — Rosenfeld. *Frkf. Zeits. Path.*, 1913, XIV, 151. — Roussy et Leroux. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1920. — Störck. *C. R. D. Pathol., Gesell.*, 1908, XII, 123.

Poumons.

Adler. *Primary mal. growths of Lung.* New-York, 1912. — Decreton. *Thèse de Paris*, 1910. — Rondeau. *Thèse de Paris*, 1903. — K. Wolf. *Forschritte d. Med.*, 1895.

Thymus.

Achard et Paisseau. *Arch. méd. expér.*, 20, 78. — Ambrosini. *Thèse de Paris*, 1894. — Béclère et Pigache. *Soc. anatom.*, 1911, 86, 1. — Beitzke. *D. Path. Ges.*, 1909, 13, 206. — Ribbert. *Frankf. Zeits. f. Path.*, 11. 208.

Thyroïde.

J. Berry. *Diseases of thyroïd gland.* Londres, 1901. — Fabre et Thevenot. *Arch. mal Enfants*, 1907, 493. — Getzowa. *Virch. Archiv.* 188. — Harbitz. *Journ. of Med. Res.*, 13. — Kocher Th. *Zeits. f. Chirurg.*, 1907, XCI, 197. — Langhans. *Virch. Arch.*, 1907, CLXXXIX, 69.

Hypophyse.

Chauvet. *Thèse Paris*, 1914. — Courtellemont. *Tumeurs du corps pituitaire.* Paris, 1911. — Cushing. *Journ. of Nerv. et Ment. Dis.*, 1906. — Cushing. *Annals of Surg.*, 50, 1002. — *Pituitary Body* (1 vol. New-York, 1911). — Favre et Nicols. *Lyon Méd.*, 1910. — Grahaud. *Thèse de Paris*, 1910. — Guillain, Alquière. *Arch. méd. exp.*, 1906. — Horsley. *Br. Med. Journ.*, 1906, 1, 323 et 2, 411. — Lecène et Roussy. *Revue neurol.*, 1909, 815. — Lhermitte. *Congrès neurolog.*, 1910. Bruxelles. — Marinesco. *Revue neurol.*, 1911, 589. — Roussy et Clunet. *Revue neurol.*, 1911, 22, 313. — Souques et Chauvet. *Nouv. Icon. Salpêtrière*, 1913, 67. — Widal. *Revue de Médecine*, 1906, 313.

Organes génitaux mâles.

Ewing. *Surgery, Gynecol. Obstetrics*, 1911, 12, 23 D. — Chevassu. Tumeurs du testicule, 1906. *Thèse de Paris.* — Kaufmann. *Deuts. Path. Ges.*, 11.

Organes génitaux femelles.

Chenot. *Thèse de Paris*, 1910. — Novak. *Ziegl. Beitr.*, 45. — Glockner. *Arch. f. Gynäkologie*, 1904, LXXII, 410. — Mme Gosset et P. Masson. Névraxo-épithéliome de l'ovaire. *Revue de Gynécol.*, 1913, 1. — Kramer. *Veits. Hdb. Gynakologie*, 1908, 4. — Outerbridge. *Americ. Jour. of Obstetrics*, 64. — Pick. *Arch. f. Gynäkologie*, 64, 670. — Pfannenstiel. *Veits Hdb. Gynaekologie*, 1908, IV, 107. — Pozzi. *Revue de Gynécologie*, 1904, 407. — Schickele. *Virch. Arch.*, 169. *Centralblatt. f. Path.*, 1904.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Fibrome.

Busse. *Virchows Arch.*, 157, 346. — Gergö. *Virchows Arch.*, 1913, 213, 317. — Herxheimer et Roth. *Zieglers Beitr.*, 58. — Ribbert. *Thèse de Zurich*, 1899. — Sarazanes. *Thèse de Paris*, 1904.

Neurofibrome.

Harbitz. *Arch. Intern. Med.*, 1909, III, 32. — Helmkotz et Cushing. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1906, XXXII, 35.

Lipome.

Bériel, Delachanal. *Arch. Med. Exp.*, T. 24. — Fitz. *Ass. Amer. Phys.*, 1905, 20, 57. — Lyon. *Arch. Int. Med.*, 1910, VI, 28. — Sazarin. *Thèse de Paris*, 1895. — Schridde. *Erg. Allg. Pathol.*, 1906, X, 674. — Spalti. *Thèse de Zurich*, 1901.

Ostéome.

Arnsperger. *Zieglers Beitr.*, 21. — Bruckmann. *Virchows Arch.*, 1910, CC, 433. — Fischer. *Erg. Allg. Pathol.*, 1906, X, 678.

Angiome.

Paltauf. *C. R. D. Pathol. Ges.*, 1908, XI, 255. — Roggenbau. *Z. Beitr.*, 1910, XLIX, 513. — Sheman. *Journ. of Pathol., et Bacteriol.* 19. — Takano. *Zieg. Beitr.*, 53. — Zieler et Fischer. *Erg. Allg. Pathol.*, 1906, X, 815.

Myome.

Cullen. *Adenomyoma of Uterus.* Philadel., 1908. — Stumpf. *Zieglers Beitr.*, 1911, I, 171. — Terrier et Hartmann. *Rev. de Chirurgie*, 1895. — Wolbach. *Jour. Med. Res.*, 16, 495. — Zieler et Fischer. *Erg. Allg. Path.*, 1906, X. 700.

Chondrome.

Boggs. *Journ. Hopk. Hosp.*, 1913, XXIV, 210. — Ewing. *Surgery Gynecol. Obstetr.*, 1911, 230. — Ribbert. *Geschwulstlehre*, 1904.

Sarcome.

Brault. *Arch. gén. de Méd.*, 1899. — Malherbe. *Rech. sur le sarcome*, 1904, Paris. — Mönkeberg. *Erg. Allg. Path.*, 1906, X, 730.

Tumeurs des organes hémopoïétiques.

Christian. *Transact. Amer. Assoc. Phys.*, 1907, 397. — Dominici. *Arch. méd. expér.*, 12, 753. — Fabian. *Zieglers Beitr.*, 43. — Hoffmann. *Zieglers Beitr.*, 35. — Martin et Colrat. *Ass. franç., pour l'étude du cancer*, 1920. — Masson et Wolf. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1920. — Sternberg. *Erg. All. Path.*, 1903, 9, 435.

Endothéliome.

Collet. *Thèse de Paris*, 1895. — B. Fischer. *Frf. Zs. Pathol.*, 1913, XII, 399. — Glockner. *Z. Beitr.*, 26. — Haward et Crile. *Ann. of Surgery*, 42. — Mönkeberg. *Erg. Allg. Path.*, 1906, X, 789.

Tumeurs nerveuses.

Berblinger. *Virchows Arch.*, T. 19, 328. — Bielchowsky et Unger. *Langenb. Arch. f. Chir.*. 81. — Clunet et Boudet. *Arch. méd. exp.*, 22. — Dawson et Bruce. *Review of Neurol.*, 2, *Psychiatry*, 1913. — Duret. *Les tumeurs de l'encéphale.* Paris, 1905. — Faure. *Thèse de Paris*, 1910. — Henschen. *Pathologie d. Gehirns.* Upsala, 1911. — Landau. *Frkf. Zs. Path.*, 1912, XI, 26; 1910, V, 469. — Loeper. *Arch. méd. expér.*, 16, 473. — Masson. *Thèse de Paris*, 1911. — Peyron. *Thèse de Paris*, 1916. — Quirin. *Thèse de Strasbourg*, 1921. — Saxer. *Zieglers Beitr.*, 1902, XXXII, 276. — Scaffildi. *Virchows Arch.*, 173. — Schlesinger. *Rückenmarkstumoren*, Jena, 1898. — Verdun. *Thèse de Paris*, 1911. — Wahl.

Journ. med. Research, 1914, XXX, 205. — Wegelin. *C. R. D. Path. Gesells.*, 1912, XV, 225. — Wright. *Journ. of exper. med.*, 1910, XII, 556.

Mélanome.

Bloch. *Arch. f. Dermat. et Syph.*, 1920 et 1921. — Borrel. *Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1914-1918. — Chalier et Bonnet. *Revue de chirurgie*, nos 46 et 47. — Darier. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1919. — Della Favera. *Z. Beitr.*, 1913, XLVI, 43. — Kromayer. *Z. Beitr.*, 22. — Kyrle. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1913. — Maclachlan. *Journal med. Research*, 1914, XXIX, 433; 1915, 28, 92. — Masson. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1921. — Wolfrum. *Erg. Allg. Path.*, 1914, XVI, *Erganzg*, *bd* 660.

Embryome.

Busse. *Virch. Arch.*, 1904, 75, 442. — Hedreu. *Z. Beitr.*, 1907, 40, 1. — Landsteiner. *Zs. f. Heilkunde*, 1901, XXII, 1. — Masson et Peyron. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1914. — Peyron et Alezais. *Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1919, 1920. — Ribbert. *C. R. D. Path. Ges.*, 1900, II, 187. — Risel. *Erg. Allg. Path.*, 1907, XI, 2, 929. — Seydel. *Erg. Allg. Path.*, 1901, VI, 858. — Volkmann. *Endothéliome*. — Wilms. *Mischgeschwülste*, 1899, Leipzig. — Wood. *Ann. of Surgery*, 1904, XXXIX, 57.

Chorio-épithéliome.

Lebret. *Thèse de Paris*, 1911. — Loeb. *Zeit. f. Krebsf.*, 1912, XI, 259. — Risel. *Erg. Allg. Path.*, 1907, XI, 928.

ÉTUDE CLINIQUE.

Alessandri. *Congrès ital. de Pathol.*, 1909. — Ascoli. *Münch. Med. Woch.*, 1910, 8 et 22. — Brünning. Dégénérescence amyloïde dans le cancer. *Thèse Kiel*, 1896. — Crile. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1908. — Von Dungern. *Münchn. Med. Wo.*, 1912. — Delbet. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1914-18. — Elsberg. *Journ. of Amer. med. Ass.*, 1909. — Fischel. *Berl. klin. Wo.*, 1908, 18. — Freund et Kaminer. *Wien. klin. Wo.*, 1910, 34. — Henning. Stat. et Étiol. de la dég. amyl., *Th. Berlin*, 1881. — Hara. *D. Med. Wo.*, 1912 et 1914. — Maragliano. *Il Policlino*, 1910, 17. — Petrow. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1914-1918. — A. Robin. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1915-1920. — Weinberg et Mello. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*. 1910. — Weichardt. *Mediz. klinik*, 1909, 12.

CANCER DES ESPÈCES.

I. Cancer des animaux.

Travaux généraux :

Bashford, Murray et leurs collaborateurs *Comptes rendus annuels de l'« Imperial Cancer Research Fund »* à partir de 1904. — Bland-Sutton. Tumors in Animals. *Journal of Anat. and Physiol.*, 1884-1885, Vol. XIX. — Cadiot. Étude de Pathologie et de Clinique. Paris, 1889. Cancer chez les animaux. *Bull. Acad. de Méd.*, 1904. — Casper. *Pathologie der Geschwülste bei Tieren*. Wiesbaden, 1899. — Gasparin. *Manuel d'art vétérinaire*, Paris, 1817. — Leblanc. *Clinique vétérinaire*, 1843. — Loeb, Leo. Ueber den Krebs der Tiere. *Arch. für klin. Chir.*, 1903, T. LXX, *III^e Congrès de l' « Amer. Assoc. for Canc. Research »*, nov. 1907. — Mallory. *Contribution to Classification of Tumors*. Rapport à la « Caroline Cancer Commiss. ». Boston, 1905. — Ostertag-Lubarsch. *Ergebnisse der Allgm. Pathol.*, T. III, T. XI$_2$, T. XVI. — Pick. (L.) et Poll (H.). Ueber einige bemerkensw. Tumorbildgen aus der Tier-pathologie insbes. bei Kaltblütern. *Berl. klin. Woch.*, 1905, T. XL. — Plehn Marianne. Geschwülste bei niederen Wirbeltieren. *Zeits. für Krebsforsch.*, 1906 et suiv.; *Wien. klin. Woch.*, 1912, 2e *Conf. internat. du cancer*, Paris, 1910. — Sticker Ant. Ueber den Krebs der Tiere. *Arch. für klin. Chir.*, 1902. T. 65; *Mediz. Klinik*, 1907. — Tyzzer. *Tumors in Common Fowl*, Ve Rapport de la « Harward Commissn. », 1909. — Williams. *Natural History of Cancer*, London, 1908.

Cancer des mammifères, en particulier des rongeurs :

Apolant. *Verh. Deutsche pathol. Gesellsch.*, Kiel, 1908. *Die epithelialen Geschwülste der Maus*, Frankfurt, 1906. — Borrel. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1917. — Clunet.

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

Recherches expérinentales sur les tumeurs malignes. *Thèse de Paris*, 1910. — Contamin. Cancer expérimental. *Thèse Lyon*, 1910. — Loeb Leo. *Journal of medical Research*, 1901, T. VI et 1902, T. VII. — Masson et Masson et Borrel. *Bull. de l'Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer*, 1911-1914. — Nègre. Cancer spontané et expérimental de la souris, Paris, 1900. — Slye. 14 Rapports sur l'hérédité et les formes de tumeurs de la souris, dans *Amer. Journ. for Cancer Research*, de 1914-1921.

Cancer des Oiseaux :

Peyton Rouss (en partie avec Murphy). *Amer. Journal of Exp. Medecine*, 1909-1911. — Peyron. *Bulletin de l'Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer*, 1913, 1919-1920 et 1921. — Pentimalli. *Z. f. Krebsf.*, 1920.

Cancer des Poissons et des Amphibies :

Jaboulay. *Province méd.*, 1908, N° 28. — Gaylord, Harvey et Clowes. *Rapport détaillé au Serv. Am. de Santé publ.*, 1907.

Cancer des Insectes :

Stark (M.). *Journal of Cancer Research.*, 1919; *Proceed. of Zool. Pathol.*, 1920-1921.

Cancer des Plantes :

Blumenthal. Recherches sur le Cancer des plantes (en collaboration avec Hirschfeld. *Zeitschrift fur Krebsforschung*, 1917. — Nouvelles recherches sur le cancer des plantes. *Zeitschrift fur Krebsforschung*, 1921. — Jensen. Tumeurs des plantes. *Comptes rendus*, Congrès du Cancer, Paris, 1910. — Nouvelles recherches sur le cancer de la betterave (en danois). *Monographie de l'Université de Copenhague*, 1920. — Isaac Levin et M. Levine. Malignité de la galle du collet et ses analogies avec le cancer animal. *Journal of Cancer Research.* Tome V, 1920. — Matruchot. Le problème du cancer en pathologie végétale. *Scientia*, 1916. — Molliard. Tumeurs des racines de betterave et de chou-rave. *Bull. Soc. Pathol. végétale*, Tome VIII, 1920. — Erwin F. Smith. Etude sur les galles du collet des plantes. Relations avec le Cancer humain. *Journal of Cancer Research.* Tome I, n° 4, 1916 et les années suivantes, Tomes II à V. — Roussy et Wolf. *Annales de Médecine*, Tome IX, n° 1. 1922. — Vuillemin. Les tumeurs des plantes comparées aux tumeurs animales. *Biologica*, 3e année, 1913.

II. Cancer expérimental.

A. Cancer par greffe.

Travaux généraux :

Apolant. Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. *Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikovorgan.*, 1913. — Bashford. Ier, IIIe et Ve Rapport annuel (1904-1908-1911) du « Imperial Cancer Research Fund ». Plusieurs résumés et revues générales dans *Berl. klin. Wochenschr.* et *Zeits. f. Krebsforschung*, 1907-1909 et 1910. — * Bainbridge. *Cancer Problem.* New-York, 1918. — Borrel. Le problème du Cancer. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1907. — Clunet. Le cancer expérimental. *Th. Paris*, 1910. — * Contamin. Le Cancer expérimental. *Th. Lyon*, 1910. — Lewin. *Die bösartigen Geschwülste vom Standpunkt der experiment. Geschwulstforschung.* Leipzig, 1909. — Loeb. Further experimental investigations into the growth of tumors. *University of Pennsylvania, Med. Bull.* juillet 1906. — Ribbert. Ueber Veränderungen transplantierter Geschwülste. *Arch. f. Entwicklungsmechanik*, 1898, T. VI; *Das Karzinom des Menschen*, Bonn, 1920. — Roffo (A.-H). *Cancer experimental*, Buenos-Aires, 1914.

Technique des greffes et leurs résultats :

Apolant. *Loc. citato.* — Bashford et Murray, Bowen, Cramer, Haaland et Russell. *Zeits für Krebsf., Berl. klin. Wo., Lancet., Imp. Cancer Res. Fund*, 1904 à 1911. — Besredka. *Annales de l'Inst. Pasteur.* 1913, 1918-1920. — Blumenthal. Ueber die Rückbildung bösart. Geschw. durch die Behdlg mit d. eigenen Tumorextract. *Zeits. f. Krebsf.*, 1912, T. XI. — Borrel et Haaland. Tumeurs de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1905. — Clowes et Baeslack. Further evidences of immunity against Cancer in mice after spontaneous recovery. *Med. News*, 1905. — Coenen. Ueber Mutationgeschwülste und hre Stellung im onkolog. System. *Beitr. z. klin. Chir.*, 1910. T. LXVIII. — Dominici. Du traitement des tumeurs malignes par les rayons ultrapénétrants du Radium. *B. Ass. Fr. Etude du Cancer*, 1908; *Rev. méd.*, 1909. — Ewing. « Cancer » *Harvey Lectures*, New-York, 1908. — Da Fano. CellulăreAnalyse der Geschwulstimmunitätsreactionen. *Zeits.*

f. Im. forsch., 1910, T. V. — Flexner et Jobling. Différents travaux sur les greffes. *Proc. of the soc. of exp. biol. and med.*, 1907-1908. Studies upon a transplantable rat tumor. *Publ. by the Rockef. Inst. f. Med. Res.*, 1910. — V. Hansemann. Was wissen wir über die Ursache der bösart. Geschwülste ? *Berl. klin. Woch.*, 1905, N^os 12 et 13. — Héricourt et Richet. De la sérothérapie dans le traitement du Cancer. *C. R. Acad. Sciences*, 1895. — Hertwig et Poll. Zur Biologie der Mäusetumoren, *Abh. Köngl. Preuss. Akad. d. Wissensch.*, 1907. — Higuchi. Kleines Experiment über die Transplant. des jap. Mäusecarcinoms. *Verh. d. Japan path. Gesellsch.*, 1912 (en allemand). — C.-O. Jensen. Undersogelser vedrorende nogle soulstlignende Dannelser hos planter. *C. R. du Laboratoire de Sérologie Danois* (Copenhague), 1920. — Lambert et Hanes. C. R. de cultures de tissu cancéreux dans *J. of exp. med.*, 1911-1914, T. XIII à T. XVI. — Levin. The relation of the reactive stroma formation to the transplantability of the Cancers of the white rat. *Journ. of exp. Med.*, 1911. — Masson. *Bull. Assoc. franç. Ét. Cancer*, 1909 et 1911. — Murphy. Transplantability of mal. tum. to the embryo of a foreign species. *Proc. of the New-York Pathol. Soc.*, 1912. — Menetrier (P.) et Clunet (J.). Données fournies par l'expérimentation sur la nature et la pathologie des cancers. Rapport présenté au I^er Congrès internat. de Pathol. comparée. Paris, 1912, et paru dans le *Bulletin Ass. Fr. Et. Cancer*, 1912. Contribution à l'étude de la radiothér. des Cancers épithéliaux. *Arch. méd. exp.*, 1908, T. XX. — Regaud. Publications récentes dans le *Bulletin Assoc. Fr. Ét. Cancer, Journ. de Radiol.* et *Rapport au Congrès de Chirurg.*, juillet 1920. — Tytler, Linde, B. Lange, Jones, Robertson, Oswald, Oliver, dans *J. of Exp. Med.*, Vol. XIII (1909) à vol. XXIX (1919). — *Berl. klin. Wo.*, $1913/_{14}$ et $1914/_{27}$. — Schmorl. Ueber Krebsmetastasen im Knochensysten. *Verh. D. path. Ges.*, Kiel, 1918. — Stahr. Zur Kenntnis der Umwandlg von Mäuse carcin. in Sarcom. *Centralbl. Allg. Pathol.*, 1910, T. XXI. — Uhlenhuth, Haendel et Steffenhagen Exper. Untersuchungen über Immunität bei Rattensarkom. *Zeitsch. für Immunitätsfors*, 1910, T. VI. — Vidal. Influence de l'état physico-chimique de l'antigène sur la teneur en sensibilisatrices du sang des animaux injectés de cancer épithélial. *Bull. Ass. Fr. Ét. du Cancer*, 1910. Sarcome polym. spont. transmissible chez une souris immunisée par 3 greffes de Cancer épithélial. *Loc. cit.*, 1911. — Woglom. The nature of the immune reaction to transplanted cancer in the rat. *V^e Rapport du Imp. Cancer Res. Fund*, 1912.

B. Production expérimentale du cancer.

Askanazy. Neuere Befunde bei experimentell erzeugten teratoïden Geschw. *Atti del I. Congr. internat. dei patolog.*, Turino, 1911. — Alessandri. Sulla esistenza di isolisine nel sanguine dei cancerosi. *Assoz. Sci. Med. et Nat.*, Roma, 1910. — Anderson. La production expérimentale du Cancer. *Th. Paris*, 1921. — Burrows and Carrel. Cultivation in vitro of malignant tumors. *J. of exp. Med.*, 1911, N° 5. Cultivation of tissues in vitro and its technic. *Loc. citato*, N° 3. — Bosc. *Le Cancer, maladie infectieuse à Sporozoaires.* Paris, 1893. — Champy, Champy et Cóca. *Ass. franç. pour l'Ét du Cancer*, 1921. — Fibiger. Travaux publiés de 1909 à 1921 : in *Berl. klin. Woch.*, 1913; *Z. f. Krebsf.*; *Soc. de Biologie*, 1919 et 1920. *C. R. de l'Université de Kopenhague* et de l'*Académie Royale des Sciences du Danemark*, 1919 et 1921 (en collaboration avec F. Bang) (en anglais). — Fischer (B). Die exp. Erzeugg atypischer Epithelwuchergen und die Entstehg bösartiger Geschw. *Münch. Med. Woch.*, 1906, N° 42. — V. Hansemann. Formative Reize und Reizbarkeit. *Z. f. Krebsf.*, 1908-1909, T. VII. — Harrison. Experiments in transplanting limbs and their bearing upon the problem of the development of nerves. *Am. Anal. J.*, Vol. VI; *J. of exp. Zool.*, Vol. IV. — Lecène et Mondor. *Bull. Soc. Anat.*, 1911, p. 349. — Lecène et Lardennois. *Bull. Soc. Anat.*, 1911, p. 714. — Marie, Clunet et Raulot-Lapointe. Contribution à l'étude des tum. mal. sur ulcères de Rœntgen. *Bull. Ass. Fr. Ét. Cancer*, 1910. — Roncali. *Flogosi e carcinoma*, Torino, 1911. — Roussy et Wolf. *Ann. de Méd.*, T. IX, N° 1 et 2, 1921. — Secher. Epithelwucherungen durch Haferverfütterg. *Zeits. f. Krebsf.*, 1909. — Stahr. Atypische Epithelwuch. durch Verfütterg von Hafer and an Ratten. *Z. f. Krebsf.*, 1920. — Schminke et Wacker. Exp. Untersuchgen zur kausalen Genese atypischer Epithelwuchergen. *Münch. med. Wo.*, 1911. — Hidejio Tsutsui. Ueber das künstlich erzeugte Cancroïd bei der Maus. *Japan. Zeits. f. Krebsforsch.* XII, 1918.

THÉRAPEUTIQUE DU CANCER.

Albers-Schönberg. *Münch. med. Woch.*, 1903. — Barcat. *Précis de radiumthérapie*, 1912. (Maloine édit.). — Béclère. *Journ. de radiol.*, N° 1, p. 10 et N° 9, p. 385, T. V, 1921. — Béclère, Cottenot et S. Laborde. *Radiologie et radiumthérapie* in *Traité de Médecine*

Gustave Roussy et Maurice Wolf.

(Maloine, édit.). — Bergonié et Tribondeau. *C. R. Soc. de Biol.*, vol. 5, 1904, p. 400. *Arch. d'Elec. méd.*, vol. XIII, 1905, p. 149. — Bohn. *C. R. Ac. des Sc.*, 27 avril, 4 mai 1903. — Bordier et Galimard. *Arch. d'Electr. méd.*, p. 491, 1905. — Chéron et Rubens-Duval. *Soc. Obst.*, 16 déc. 1909. *Arch. Elec. méd.*, 25 août 1915, 25 janvier 1914. — M. Curie. *Traité de Radioactivité*, 1910. — Darier. *Journ. de méd. et de chir.*, 10 avril 1921, p. 247. — Degrais et Pasteau. *Arch. Elec. méd.*, 25 août 1913. — Dominici. *Bull. gén. de thér.*, 1907; *Journ. méd. fr.*, 15 juin 1910. *Bull. de l'Ass. Fr. du Cancer*, 1908, n° 4. *C. R. Ac. des Sc.*, 25 mars 1900. *Conférences du Museum. Arch. génér. de Méd.*, 1909. *Presse médicale*, 1909, p. 440. — Dominici et Barcat. *Soc. de Biol.* (13 juin 1908) *Arch. mal. du cœur*, mars 1900. — Dominici et Chéron. *Congrès pour l'Avanc. des Sc.*, 1911. — Dominici et Rubens-Duval. *Soc. méd. des Hôp.*, 23 janvier 1909. — Faure (J.-L.). *Congrès des Gynécol. et Obstétr.* Paris, septembre 1921. — Finzi. *Rapport Cong. de Chir.*, Paris, 1920. — Gauss et Lambecke. *Röntgenthérapie*, 1912, p. 102. — Ghilarducci. *Cong. int. Electro-rad. de Lyon*, 1914. — Gilmann et Baetjer. *Ann. Journ. Physiol.*, T. X, 1904, p. 222. — Guilleminot. *Arch. d'El. Méd.*, 1910, p. 814. — Halberstädter. *Berl. klin. Woch.*, N° 3, 1905. — Hartmann. *Cong des Gynécol. et Obstétriciens*. Paris, septembre 1921. *Rev. de Gynécol. et d'Obst.*, 1921, T. IV, N° 4, p. 501. — Heinecke. *Mün. med. Woch.*, 1905-1904. — Hermann et Johnson. *Archiv. of the Röntgen*, 1911. — Krönig et Friedrich. *Physical. und biolog. Grundlagen d. Strahlentherapie*, 1918. — Laborde Albert. *Journ. de Radiol.*, T. III, 1919, n° 3 et n° 4. — Laborde Simone. *Jour. de Radiol.*, 1919, T. III, n° 11, T. IV, n° 4. — Ledoux-Lebard et A. Dauvillier. *La physique des rayons X*, 1 vol. 1921. (Gauthier-Villars, édit.). — Molisch. *Akad. der Wissenschaften in Wien.*, 1911. — Matout. *C. R. Ac. Sc.*, 1904, p. 712. Le Radium, juin 1904. — Mottram. *Arch. Middles. Hospital Cancer Report*, 1913. — Nogier. *Arch. élect. méd.*, 1914. — Pagenstecher. *Münch. med. Woch.*, 1944, n° 24. — Perthes. *Deut. med. Woch.*, 1904, pp. 652, 668. — Proust. *Assoc. Fr. pour l'Étude du Cancer*, 19 juillet 1921. *Cong. des Gynécol. et Obstétr.*, septembre 1921. — Regaud. *C. R. Soc. de Biol.*, 1910, p. 541; *Rapport Cong. de Chir.* Paris, 1920; *Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer*, 18 juillet 1920. — Regaud et Blanc. *Soc. de Biol.*, 22 juillet, 10 novembre, 22 décembre 1906. — Regaud, Nogier, Lacassagne. *Arch. Elect. méd.*, 10 août 1912. — Rubens-Duval. *Journ. méd. franç.*, mars 1921, p. 128. — E. Rutherford. *Radioactive substances and their radiations*, 1913. — Schwartz. *Soc. de Chir.*, 15 juin 1921. — Tur. *Arch. de zool. expér. et genér.*, Vol. V, 1906. *C. R. Soc. Biologie*, 1911, p. 679. — Wickham et Degrais. *Paris médical*, février 1911. — Wickham et Degrais. *Le radium, son emploi dans le traitement du Cancer*. 1 vol. (Baillière, 1912).

CANCER DU POINT DE VUE SOCIAL. STATISTIQUES.

Behla. *Medizinalstatist. Nachrichten*, 1910. — Berner. *Suppl. du C. R. Annuel d'Hyg.* Christiania, 1890. — De Bovis. *Sem. Méd.*, 1902. — Braithwaite. *Excess of salt in the Diet. etc., the probable causes of cancer.* London, 1902. — Fabre. *De la contagion du cancer.* Paris, 1892. — Fibiger. *Zeits. f. Krebsf.*, 1910. — Forest. *Observat. et Curationum Medicinarum Opera quattuor*, 1580. — Geirsvold. *Noordisk. Med. Arch.*, 1901, 11. — Hirschberg. *Statist. Jahrb. d. Stadt Berlin.* Berlin, 1903. — Hannover. Mal. des artisans de Copenhague. *Ann. d'Hyg.*, 1862, 117. — Hoffman. *The mortality from cancer throwout the world.* New-York, 1915. — Jeanselme et Barré. *Ann. de Méd.*, 1921. — Kolb. *Zeits. f. Hyg.*, 40. — Körber. *Erg. d. Hambg. Kresbsf. in Jahre*, 1908. — Ledoux-Lebard. La lutte sociale contre le cancer. *Thèse Paris*, 1906. — Mac Connell. *Zeits. f. Krebsf.*, 1909. — Rosenfeld. *Kritik bisheriger Krebstat. mit Vorschlägen für eine zukünftige österr. Krebsstat.* Leipzig. 1911. — Teilhaber. *Zeits. f. Krebsf.*, 1912-1913. — Williams. *The natural history of cancer*, 1908.

TABLE DES MATIÈRES

DU FASCICULE V.

CHANCRE SIMPLE

par R. DEMANCHE.

Étiologie 1
Bactériologie 2
Anatomie pathologique 4
Symptomatologie 4
Chancres génitaux 7
Chancres extra-génitaux 7
Complications 9
Lymphangite 9
Bubon 9
Phagédénisme 11
Gangrène 12
Diagnostic 15
Traitement 20

GRANULOME DES ORGANES GÉNITAUX

par R. DEMANCHE.

Étiologie, diagnostic et traitement 24

GOUNDOU

par Ch. JOYEUX.

Étiologie, pronostic et traitement 28

PIAN ET BOUBA

par Ch. JOYEUX.

Historique. Distribution géographique 29
Symptomatologie 30
Agent pathogène 32
Étude expérimentale 33
Anatomie pathologique. Diagnostic 34
Pronostic et traitement 35

FIÈVRES RÉCURRENTES

par Charles NICOLLE et L. BLAIZOT.

1° Fièvre récurrente 36
Historique 36
Distribution géographique 37
Symptomatologie 38
Pronostic et diagnostic 46

Anatomie pathologique 47
Marche de l'infection. Apparition et disparition des spirochètes 48
Immunité 49
Étiologie 50
2° Fièvre des tiques 55
Ornithodorus Moubata 55
Distribution géographique 56
Description clinique 56
Diagnostic 57
3° Généralités sur les spirochètes de la fièvre récurrente et de la fièvre des tiques 57
4° Traitement et prophylaxie 61

SODOKU

par D. THIBAUT.

Parasitologie 65
Étiologie 66
Anatomie pathologique 66
Traitement 70

PALUDISME

par H. VINCENT et J. RIEUX.

Historique. Répartition géographique 71
L'hématozoaire du paludisme 76
L'hématozoaire en général 76
Technique de l'examen de l'hématozoaire 82
Essais de cultures *in vitro* de plasmodium 83
Les hématozoaires 84
Plasmodium vivax 84
Plasmodium malariæ ou quartanum 87
Plasmodium immaculatum ou præcox 88
Formes cliniques du paludisme 91
Généralités 91
Paludisme tierce 99
Fièvre tierce bénigne simple 99
Fièvre tierce associée ou double tierce 104
Paludisme quarte 105
Fièvre quarte bénigne simple 106
Fièvre quarte associée 109
Paludisme tropical non pernicieux 110
Paludisme tropical simple 110
Paludisme tropical associé ou mixte 117
Paludisme pernicieux 120
Paludisme chronique avec cachexie 124
Complications du paludisme 128
Complications proprement dites 129
Associations morbides du paludisme 131
Anatomie pathologique 135
Sang 135
Organes sanguiformateurs 139
Foie 141
Reins 142
Centre nerveux 143
Tube digestif. Cœur. Poumons 145
Diagnostic du paludisme 145
Diagnostic clinique 145
Diagnostic hématologique 147
Pronostic du paludisme 148
Thérapeutique du paludisme 150
Considérations générales 150

Règles de la quinisation . . . 153
Inconvénients de la quinine . . . 154
Adjuvants de la quinine . . . 155
Étiologie . . . 156
Causes prédisposantes . . . 156
L'anophèle . . . 159
Prophylaxie . . . 167
Prophylaxie vis-à-vis du paludéen . . . 168
Prophylaxie vis-à-vis de l'homme sain . . . 169
Prophylaxie vis-à-vis de l'anophèle à l'état larvaire . . . 171
Conclusion . . . 175

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

par H. VINCENT et J. RIEUX,

Historique. Répartition géographique . . . 177
Symptomatologie . . . 178
Anatomie pathologique . . . 183
Étiologie et pathogénie . . . 184
Diagnostic et pronostic . . . 189
Traitement . . . 190
Prophylaxie . . . 191

KALA AZAR

par Ch. NICOLLE.

Historique et distribution géographique . . . 193
Symptomatologie . . . 194
Anatomie pathologique . . . 197
Traitement . . . 197
Étiologie. Prophylaxie . . . 198

BOUTON D'ORIENT

par Ch. NICOLLE.

Historique. Distribution géographique . . . 199
Symptomatologie . . . 199
Diagnostic . . . 200
Étiologie. Traitement . . . 201

TRICHINOSE

par Ch. JOYEUX.

Historique . . . 203
Étude zoologique du parasite . . . 205
Répartition et contage . . . 210
Action pathogène . . . 212
Anatomie pathologique . . . 213
Symptomatologie . . . 214
Diagnostic, traitement, prophylaxie . . . 216

FILARIOSE

par J. GUIART.

Parasitologie . . . 220
Pathogénie . . . 225
Symptomatologie . . . 227
Filariose urinaire . . . 227

Filariose génitale 227
Filariose cutanée et éléphantiasis 228
Traitement 251
Prophylaxie 252

STRONGYLOSE

par J. GUIART.

Strongylose rénale 255

DISTOMATOSE

par J. GUIART.

Distomatose hépatique 256
Anatomie pathologique 257
Symptomatologie 258
Distomatose intestinale 240
Symptomatologie 241
Diagnostic 241
Traitement 242
Distomatoses diverses 242

COCCIDIOSE

par J. GUIART.

Coccidies 245
Diagnostic 246
Traitement 247

SARCOSPORIDIOSE

par J. GUIART.

Parasitologie 248
Pathogénie 250

ÉCHINOCOCCOSE

par F. DÉVÉ.

Echinococcose hydatique.

A. Échinococcose hydatique primitive 251
Évolution zoologique 252
Anatomie pathologique 253
Pathogénie 257
Étiologie 260
Symptomatologie. Évolution 260
Diagnostic. Pronostic 265
Prophylaxie. Traitement 263
B. Échinococcose hydatique secondaire 264
Pathogénie 265
Prophylaxie 266
C. Échinococcose primitive hétérotopique 267

ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE.

Caractères anatomo-pathologiques et évolutifs de l'échinococcose alvéolaire humaine 267

CYSTICERCOSE

par F. DÉVÉ.

Histoire naturelle 271
Anatomie pathologique 271
Pathogénie 273
Étiologie 273
Évolution 273
Diagnostic. Traitement et prophylaxie 274

TRYPANOSOMOSES HUMAINES

par E. BRUMPT.

I. MALADIE DU SOMMEIL 275
Historique 275
Distribution géographique 277
Étiologie 279
Anatomie pathologique. Pathogénie 288
Symptomatologie 290
Diagnostic 295
Traitement 296
Prophylaxie 297
II. TRYPANOSOMOSE AMÉRICAINE OU MALADIE DE C. CHAGAS 299
Étiologie 301
Agent pathogène 301
Réservoir de virus 304
Agents vecteurs 305
Anatomie pathologique et pathogénie 307
Symptomatologie 308
Diagnostic 311
Traitement 312
Prophylaxie 312

BILHARZIOSES

par E. BRUMPT.

I. BILHARZIOSE VÉSICALE 314
Étiologie 314
Pathogénie et anatomie pathologique 318
Symptomatologie 320
Diagnostic 322
Traitement et prophylaxie 322
II. BILHARZIOSE INTESTINALE 324
Étiologie 325
Pathogénie et anatomie pathologique 328
Symptomatologie 330
Diagnostic 331
Traitement 331
Prophylaxie 332
III. BILHARZIOSE ARTÉRIOSO-VEINEUSE 332
Étiologie 333
Pathogénie et anatomie pathologique 335
Symptomatologie 337
Diagnostic 338
Traitement 338
Prophylaxie 338

LE CANCER

par Gustave ROUSSY et Maurice WOLF

Définition . . . 341
I. L'Histoire du cancer . . . 344
Période métaphysique et humorale . . . 344
Période anatomique et tissulaire . . . 347
Période histologique et cellulaire . . . 349
Période moderne . . . 352
II. Les causes du cancer . . . 359
Facteurs de prédisposition générale . . . 360
Facteurs de prédisposition locale . . . 366
III. La biologie du cancer . . . 381
Étude morphologique de la cellule cancéreuse . . . 382
Étude chimique et physique . . . 391
Étude physiologique . . . 395
IV. L'Évolution du processus cancéreux . . . 404
Début, acroissement et envahissement . . . 404
Métastases cancéreuses . . . 409
Tumeurs multiples . . . 417
Récidives . . . 419
V. Physiologie pathologique du processus cancéreux . . . 422
Phase locale ou histo-pathologique . . . 422
Phase générale ou physio-pathologique . . . 429
VI. Anatomie pathologique du cancer . . . 440
Classification des tumeurs . . . 440
Tumeurs épithéliales . . . 445
1° *Papillomes* . . . 445
2° *Adénomes* . . . 446
3° *Epithéliomes* . . . 450
Tumeurs conjonctives . . . 504
1° *Fibrome* . . . 504
2° *Lipome* . . . 507
3° *Angiome* . . . 509
4° *Ostéome* . . . 512
5° *Chondrome* . . . 514
6° *Myome* . . . 517
7° *Sarcome fuso-cellulaire* . . . 519
8° *Sarcome du tissu hémo-lymphopoiétique* . . . 524
9° *Sarcome globo-cellulaire* . . . 529
10° *Sarcomes atypiques et dégénérescence dans les sarcomes* . . . 530
11° *Endothéliomes* . . . 534
Tumeurs des tissus spéciaux . . . 536
Tumeurs d'origine embryonnaire . . . 551
VII. Étude clinique . . . 565
Recherches de laboratoire pour le diagnostic du cancer . . . 576
VIII. Le cancer des espèces. Le cancer expérimental . . . 583
Le cancer chez les animaux . . . 583
Le cancer expérimental . . . 606
Le cancer des plantes . . . 651
IX. La thérapeutique du cancer . . . 661
Traitement chirurgical . . . 662
Traitement par les agents physiques : röntgenthérapie et curiethérapie . . . 666
Traitement par les agents chimiques . . . 701
Vaccinothérapie, sérothérapie, bactériothérapie . . . 702
X. Le cancer du point de vue social . . . 703
Les statistiques . . . 703
La lutte sociale contre le cancer . . . 721

85452. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, Paris.

3 0112 115471291